

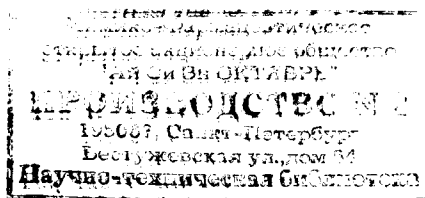
И.С. АЖГИХИН

ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВ



ИЗДАНИЕ ВТОРОЕ, ПЕРЕРАБОТАННОЕ
И ДОПОЛНЕННОЕ

Допущено Главным управлением учебных заведений
Министерства здравоохранения СССР в качестве
учебника для учащихся фармацевтических училищ
и отделений



МОСКВА · МЕДИЦИНА · 1980

52.82

УДК 615.45.012(075.32)

АЖГИХИН И. С. **Технология лекарств.** — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1980. — 440 с., ил.

Настоящий учебник является вторым дополненным и переработанным изданием. В нем излагаются основные положения современной теории и практики изготовления лекарств, главным образом применительно к аптечным условиям.

Учебник состоит из трех разделов: общие вопросы, технология лекарств аптечного изготовления и технология лекарств заводского производства. В первой части приводятся сведения об аптеке, ее структуре и функции, об основных руководствах по приготовлению лекарств, о месте и мере в аптечной практике, а также о биофармации как современном направлении фармацевтической науки. Вторая часть посвящена теории и практике изготовления лекарств в условиях аптеки. В ней детально рассматриваются научно обоснованные методы приготовления лекарственных форм, апробированные многолетней практикой. В третьей части кратко излагаются темы лабораторных занятий по курсу технологии лекарств применительно к работе ассистента в аптеке и приводится перечень рецептов.

Учебник составлен в соответствии с программой, утвержденной Министерством здравоохранения СССР, и предназначен для учащихся фармацевтических училищ.

В учебнике 16 табл., библиография — 16 названий.

Рецензенты: преподаватель технологии лекарственных форм Ленинградского фармацевтического училища ЛИСАТОВА Т. Г. и преподаватели технологии лекарств Херсонского базового медицинского училища РЫБАЧЕНКО Г. Д. и ВИТВИЦКАЯ Л. В.

А $\frac{50700-140}{039(01)-80}$ 25—80. 4108000000

© Издательство «Медицина». Москва. 1980

ПРЕДИСЛОВИЕ КО ВТОРОМУ ИЗДАНИЮ

Динамическое развитие фармацевтической науки, базирующееся на постоянном прогрессе индустриального способа производства лекарств, в последние годы во все большей степени делает необходимым изменение еще сохраняющейся традиционной функции аптеки как кустарного производителя лекарств. В ряде стран аптеки давно превратились в естественных в условиях научно-технической революции посредников между населением и индустриальным фармацевтическим производством и в консультационные центры по самым различным вопросам лекарствоведения. Все это привело к созданию новых направлений в фармации, становлению новых фармацевтических дисциплин, из которых наибольшее значение для теории и практики производства лекарств наряду с биофармацией имеют клиническая фармация, общая фармакокинетика и клиническая фармакокинетика, которые оказывают интегрирующее воздействие на весь комплекс фармацевтических дисциплин и особенно на технологию лекарств.

В настоящем издании учебника исходя из сохраняющейся производственно-технологической функции отечественных аптек основное внимание уделяется аптечному способу производства лекарств, характеристика которого в каждом частном разделе учебника существенно обновлена.

Аналогичные изменения и дополнения внесены и в другие части учебника, особенно в общетеоретический раздел, в котором, в частности, впервые приводятся основные сведения по клинической фармации и клинической фармакокинетике.

Весь материал учебника изложен с учетом последних научных достижений, указаний новой нормативно-технической документации, а также конструктивных замечаний и пожеланий, содержащихся в рецензиях на первое издание.

Пользуясь случаем, автор выражает всем коллективам преподавателей фармацевтических и медицинских училищ, приславших отзывы на первое издание учебника, глубокую признательность.

Учебник написан в полном соответствии с новой программой по курсу «Технология лекарств», утвержденной в 1976 г.

Глава I

ВВЕДЕНИЕ В КУРС ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВ

Лекарство — это сложная физико-химическая система, представляющая собой совокупность лекарственных веществ и фармацевтических факторов (лекарственная форма, технология и т. д.), призванная обеспечить при приеме максимальный терапевтический эффект при минимуме дозировки и побочного действия.

Наука, изучающая теоретические основы и практические способы приготовления лекарств, называется технологией лекарств, или фармацевтической технологией.

Технология лекарств является одной из основных и наиболее сложных фармацевтических дисциплин. Чтобы глубоко понять и правильно оценить особенности технологических процессов применительно к получению лекарств, необходимы знания общих и других фармацевтических дисциплин — физики, химии, фармацевтической химии, фармакогнозии, аналитической химии, биохимии, биофармации, фармакокинетики и др.

В условиях развитого социалистического общества совершенствование технологии лекарств подчинено основным политическим и хозяйственным задачам, стоящим перед страной, и определяется народнохозяйственным планом. В «Основных направлениях развития народного хозяйства СССР на 1976—1980 годы» предусмотрены создание и освоение производства новых высокоэффективных лекарственных препаратов, значительное увеличение выпуска синтетических гормонов, инсулина, эндокринных препаратов, готовых лекарственных форм для детей, внедрение новых технологических процессов производства витаминов и других препаратов. Глубокой заботой о здоровье советских людей проникнуто также Постановление ЦК КПСС и Совета Министров СССР, опубликованное 15 октября 1977 г. «О мерах по дальнейшему улучшению народного здравоохранения», которое в целях дальнейшего улучшения обеспечения учреждений здравоохранения и населения лекарственными средствами намечает значительное расширение производства важнейших медикаментов. В области фармацевтической технологии

конкретными задачами ее развития, обеспечивающими выполнение заданий пятилетки, являются освоение производства новых и новейших лекарств и технологических процессов, всесторонняя механизация труда в аптеках (так называемая малая механизация) и комплексная автоматизация фармацевтического производства, совершенствование системы планирования и экономического стимулирования в аптечном хозяйстве и фармацевтической промышленности, широкое применение экономико-математических методов, электронной вычислительной и организационной техники, а также других достижений научно-технической революции. Залогом дальнейшего развития технологии лекарств является развитие фундаментальных исследований в этой области и их широкое внедрение в практику фармацевтического производства.

КРАТКАЯ ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Лекарства имеют столь же многолетнюю историю, как и врачевание в современном понимании этого термина, т. е. с момента, когда первобытные люди перешли от «изгнания злых духов» к применению практических мер излечения, заключавшихся в использовании сначала холода и тепла, а затем трав, средств минерального и животного происхождения. Наиболее древним (из известных в настоящее время) свидетельством этого является первая в мире фармакопея, составленная в государстве Шумер 3500 лет до н. э. выдающимся врачом древности Лю-Лю на небольших глиняных пластинках. Этот уникальный труд был расшифрован лишь в 1956 г.

Согласно этому документу, шумерский врач при составлении лекарств обращался к растительным, животным и минеральным веществам. Наиболее популярным из последних в то время являлись натрия хлорид и калия нитрат. Из животных материалов применялись молоко, змеинная кожа, панцирь черепахи. Большинство лекарств было растительного происхождения, например кассия, мирра, тмин, части истолченных семян, части корней, ветвей, коры, камеди ивы, груши, фигового дерева, финиковой пальмы. Растения консервировали или применяли в виде порошка или небольших частей растения.

В то время уже были известны и различные химико-технические процессы (фильтрование, растворение, измельчение, экстракция кипячением, перегонка, сушка, выпаривание), на основе которых создавалась примитивная фармацевтическая технология.

Использование простейших лекарств (главным образом трав — наружно и внутрь) в лечении ран и болезней подтверждают египетские папирусы эпохи фараона Снофру (3000 лет до н. э.) и «Канон о корнях и травах», описывающий средства китайской медицины, применявшиеся при полубогатом

императоре Шень Нуне (2800 лет до н. э.). Известный папирус Эберса (1700 лет до н. э.) включает около 800 рецептов различных лекарств, дает элементарные представления об их технологии.

В истории медицины известны имена многих ученых, внесших существенный вклад в теорию и практику лекарствоведения. Знаменитый врач Древней Греции Гиппократ (460—377 гг. до н. э.) одним из первых положил в основу лечения естественные представления; римский врач и фармацевт Гален (131—201 гг. до н. э.) впервые разработал способы получения настоек на вине, уксусе, маслах, сиропах, а также технологию пластырей и порошков; крупнейший врач и философ средневековья Абу Али Ибн-Сина (Авиценна) (980—1037) описал в «Каноне врачебной науки» такие лекарственные формы, как отвары, лепешки, пилюли, мази, и впервые потребовал проводить предварительную проверку действия лекарств на больных животных; швейцарский врач и химик Филипп Ауреол Теофраст Бомбаст фон Гогенгейм (Парацельс) (1493—1541), основоположник лечебной химии — «ятрохимии», высказал удивительно глубокую для своей эпохи мысль о том, что болезни — это результат нарушения химического равновесия организма, и предложил для лечения металлы и их химические соединения.

Значительную роль в развитии технологии лекарств сыграло лекарствоведение Древней Руси. В травниках и зельниках — рукописных книгах о лекарствах — приведены описания многих соков, уксусомедов, порошков, мазей, пластырей, растираний, полосканий, масел. Внучка Владимира Мономаха — Зоя в начале XII века написала трактат «О мазях», в подлиннике хранящийся в Риме. В рукописных лечебниках обращалось внимание на качество лекарств, на способы их отличия от подделок.

Фармация Руси не пошла по пути слепого подражания иностранному, а развивалась самобытно, своим путем. Лекарства на Руси изготавливались в зелейных лавках, где не только производилась первичная обработка сырья, но и изготавливались лекарственные формы.

В XVI—XVII веках зелейные лавки стали переходить к сравнительно крупным заготовкам лекарств для обеспечения потребности врачей («лечителей»), воинских частей, частных лиц. Ассортимент заготовок был весьма разнообразным: изготавливались мази, пластыри, уксусы, вина, водки, различные извлечения, сиропы, сборы, растворы и т. д. По составу многие лекарства стали более сложными и ни в чем не уступали иностранным.

С целью упорядочения дела изготовления лекарств при Иване Грозном была учреждена Аптекарская палата, преобразованная в XVI веке в Аптекарский приказ, на который были

возложены функции наблюдения за приготовлением лекарств и руководство этим делом.

В 1654 г. была открыта первая в России школа для подготовки лекарей, в которой преподавались практическая фармация, медицинская ботаника, фармакология, латинский язык.

В 1701 г. Петр I издает Аптечную привилегию — указ, согласно которому производство лекарств было разрешено лишь учреждениям аптечного типа. В соответствии с этим указом в том же году была открыта аптека, явившаяся прообразом современных аптек.

Переход от опытно-практической технологии лекарств к технологии как науке начал осуществляться в XIX веке в связи с развитием машинного производства, появлением новых технологических процессов, крупными открытиями в области физики и химии. Этот период ознаменовался появлением новых лекарственных форм (таблеток, инъекционных лекарств), совершенствованием существовавших и поисками новых технологических процессов. Началась экспериментальная проверка целесообразности использования тех или иных технологических приемов в изготовлении лекарств, стали применяться методы их химической и биологической оценки.

Создание науки об условиях и способах приготовления лекарств в значительной степени было подготовлено работами выдающихся отечественных ученых XVIII и XIX столетий и в их числе прогрессивными представителями отечественной фармации. Красными буквами вписаны в историю фармацевтической технологии имена М. В. Ломоносова, Т. Е. Ловица, В. М. Севергина, Н. М. Максимовича-Амбодика, А. А. Иовского, А. П. Нелюбина, Д. И. Менделеева, А. В. Пеля, В. А. Тихомирова. Их труды наряду с работами зарубежных ученых Марграффа, Шееле, Клапрота, Мора, Фресениуса явились краеугольным камнем стройного здания фармацевтической науки и ее составной дисциплины — технологии лекарств.

На рубеже XIX и XX веков отечественная фармация пополнилась плеядой ученых, которые после победы Великой Октябрьской социалистической революции создавали советскую фармацевтическую науку, организовывали первые в нашей стране фармацевтические учебные заведения. Это профессора Л. Г. Спасский (1868—1929), Б. А. Бродский (1872—1937), М. Г. Вольпе (1884—1940), Л. Ф. Ильин (1871—1937), Г. Я. Коган (1889—1956) и И. А. Обергард (1888—1937), представлявшие ленинградскую школу технологов и педагогов, проф. С. Ф. Шубин (1898—1942), работавший в Харьковском фармацевтическом институте, член-корр. АН Украинской ССР проф. Я. А. Фиалков (1895—1959), проф. Томского медицинского института Н. А. Александров (1858—1935) и его ученик доц. Московского фармацевтического института (ныне фармацевтический факультет I Московского медицинского института

имени И. М. Сеченова) А. С. Прозоровский, проф. Бакинского медицинского института Р. К. Алиев (1917—1966), проф. М. Х. Бергольц (1890—1951), работавший во Всесоюзном научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте имени С. Орджоникидзе (ВНИХФИ), академик Академии наук Грузинской ССР проф. И. Г. Кутателадзе (1887—1963), являвшийся основателем и руководителем Тбилисского научно-исследовательского химико-фармацевтического института (ныне институт фармакохимии АН Грузинской ССР) и автором первых на грузинском языке учебников по технологии лекарств.

В последние десятилетия наиболее значительные достижения советской школы фармацевтической технологии связаны с именами заслуженного деятеля науки проф. И. А. Муравьева (Пятигорский фармацевтический институт), внесшего своими трудами существенный вклад в развитие теории экстракции лекарственного растительного сырья, профессоров Э. М. Уманского и А. И. Генгриновича (Ташкентский фармацевтический институт), работающих в области совершенствования технологии галеновых препаратов, проф. Е. Е. Борзунова (Киевский институт усовершенствования врачей), посвятившего свои исследования проблемам теории и практики таблетирования, проф. Д. П. Сало (Харьковский фармацевтический институт), исследовавшего новые вспомогательные вещества и лекарственные формы на их основе, проф. Ф. А. Конева (Харьковский научно-исследовательский химико-фармацевтический институт), проводящего обширные исследования в области технологии инъекционных растворов, доцентов А. С. Прозоровского и Ю. А. Благовидовой (I Московский медицинский институт им. И. М. Сеченова; работы над проблемами экстракции, новыми эмульгаторами и их использованием для получения суппозиторий и мазей) и их учеников и последователей кандидатов фармацевтических наук А. М. Филькина (история создания фармакопей), Т. П. Литвиновой (вопросы теории фармации), Л. К. Граковской (технология лекарств заводского производства), В. Г. Ганделя (вопросы таблетирования), Ю. И. Зеликсона (лекарства для глаз), Г. П. Грядунной (технология мазей), В. И. Гредкого (технология мазей), а также ученых Всесоюзного научно-исследовательского института фармации член-корр. АМН СССР А. И. Тенцовой (детские лекарственные формы), кандидатов фармацевтических наук М. Т. Алюшина (технология мазей), А. И. Артемьева (применение полимерных материалов в фармации), О. И. Беловой (технология лекарственных препаратов из растительного сырья).

Основы отечественной биофармации, ее теории и практики были заложены работами ученых I Московского медицинского института им. И. М. Сеченова в конце 60-х — начале 70-х годов (И. С. Ажгихин, В. Г. Гандель).

Широкие исследования в области фармацевтической технологии проводятся и за рубежом. Основные усилия зарубежных фармацевтических школ направлены на дальнейшее совершенствование и развитие промышленных методов производства лекарств, их стабилизацию, разработку, исследование и внедрение в практику новых вспомогательных веществ и лекарственных форм, новых способов стерилизации, создание современных тароупаковочных материалов и решение вопросов терапевтической эквивалентности лекарств. Наиболее существенный вклад в эту область фармацевтической науки внесли Л. Крувчинский (Польша), Л. Затурецкий и М. Халабала (Чехословакия), Т. Трандафилов (Болгария), Д. Вагнер и Г. Леви (США), К. Мюнцель (Швейцария).

В настоящее время технология лекарств представляет собой фармацевтическую дисциплину, раскрывающую глубокие теоретические основы изыскания и исследования разнообразнейших лекарств и широко излагающую всевозможные способы их получения.

Современная научно-техническая революция поставила перед технологией лекарств ряд совершенно новых исследовательских и практических задач, решение которых позволяет качественно изменить подход к вопросам создания лекарств и к самому лекарству как мощному средству в борьбе с болезнями. Эту перспективу перед технологией лекарств открыла современная фармацевтическая наука — биофармация, которая знаменует собой новый этап в развитии лекарствоведения и базируется на строго экспериментальных данных общей и клинической фармакокинетики.

Глава II

БИОФАРМАЦИЯ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА РАЗВИТИЕ ТЕОРИИ И ПРАКТИКИ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВ

Биофармация — современная отрасль фармацевтической науки, предметом исследования которой является обширная область взаимоотношений между физико-химическими свойствами лекарственных веществ в лекарственных формах, самих лекарственных форм и терапевтическим действием, которое они оказывают. В связи с тем что фармакотерапевтическая эффективность препаратов определяется процессами их абсорбции (всасывания), распределения и элиминации (выведения) из макроорганизма, биофармация уделяет особое внимание изучению этих процессов, как и влиянию на них физико-химических свойств лекарственных форм.

Основной задачей биофармации является максимальное повышение эффективности лекарственных веществ и снижение до минимума возможного нежелательного действия их на организм. Это означает, что в фармацевтический комплекс знаний, где ранее единственными критериями качества лекарств служили их физико-химические константы, вводятся новые положения, имеющие чисто биологическое, медицинское обоснование. Согласно биофармацевтическим представлениям, процессы получения (выделения) лекарственных веществ, способы их очистки, сушки, измельчения, получение лекарственных форм, методы введения в организм и т. д. могут существенным образом повлиять на лечебное действие. Поэтому выбор указанных факторов, носящих в совокупности название «фармацевтических факторов», должен быть научно обоснованным. Именно тщательное изучение всех аспектов получения и назначения лекарств и составляет основное содержание биофармацевтического исследования. Исходя из этого биофармацию можно определить как науку, занимающую изучением влияния фармацевтических факторов на терапевтическую эффективность лекарств. Из биофармацевтических представлений логически вытекает необходимость современного, более адекватного определения самого понятия «лекарство», которое, естественно, должно включать все элементы, участвующие в развитии фармакотерапевтического эффекта.

Как самостоятельная наука биофармация возникла в конце 50-х — начале 60-х годов нашего столетия (термин «биофармация» появился в научной литературе в 1961 г.). Именно в это время сначала Леви, а позднее Вагнер опубликовали результаты исследований влияния вспомогательных веществ, измельчения, вида лекарственной формы, характера технологических операций при получении лекарственных форм на степень абсорбции и концентрацию в биологических жидкостях лекарственных веществ и тем самым на их лечебное действие. С самого возникновения основным содержанием биофармации стало изучение зависимости терапевтической эффективности лекарств от следующих групп фармацевтических факторов.

1. Простая химическая модификация лекарственных веществ.
2. Физическое состояние лекарственных веществ.
3. Природа и количество вспомогательных веществ.
4. Вид лекарственной формы (путь введения препарата в организм).
5. Технологические операции, имеющие место при получении лекарств.

Первая группа факторов распространяется на случаи использования препаратов, являющихся солями различных катионов (например, натриевая или кальциевая соль новобиоцина), или замены препарата в виде соли на основание или кислоту и т. д., что исключает тождественность терапевтического дей-

ствия. Практически это означает, что при сохранении неизменной основной химической структуры препарата введение в его молекулу дополнительного катиона или замена одного катиона (иона) другим может изменить фармакотерапевтическое действие препарата. Так, при замене иона водорода в аскорбиновой кислоте ионом натрия препарат при сохранении основной функции витамина С приобретает новые, нехарактерные для аскорбиновой кислоты свойства, — способность изменять электролитный баланс организма в большей степени, чем аскорбиновая кислота, угнетать функцию инсулярного аппарата у больных сахарным диабетом. Отсюда, естественно, следует вывод о недопустимости произвольной замены любого иона в молекуле лекарственного вещества, что иногда диктуется чисто технологическими или экономическими соображениями. Простая химическая модификация — замена препарата в виде соли с одним катионом аналогичным в химическом отношении препаратом в виде соли с другим катионом или препаратом в виде кислоты, эфира и т. д. — чаще всего может иметь место в заводском производстве лекарств, хотя это изредка практикуется и в аптечных условиях (например, упомянутый выше натрия аскорбинат может быть приготовлен по рецепту в аптеке). Однако в практике аптеки фармацевту приходится редко сталкиваться с факторами этой группы.

Из сложного комплекса факторов второй группы — физическое состояние лекарственных веществ — наиболее существенными являются степень измельчения и полиморфизм лекарственных веществ. Измельчение лекарственных веществ — наиболее простая и в то же время одна из наиболее важных технологических операций, выполняемых фармацевтом при изготовлении лекарств.

Дисперсность частиц лекарственного вещества имеет не только технологическое значение (влияет на сыпучесть порошкообразных материалов, насыпная масса, однородность смешения, точность дозирования и т. д.). От размера частиц в большой степени зависят скорость и полнота всасывания лекарственного вещества при любых способах назначения, исключая внутрисосудистый, а также его концентрация в биологических жидкостях, главным образом в крови. Таким образом, оказывается, что такая обычная технологическая операция, как измельчение, имеет непосредственное отношение к фармакотерапевтическому эффекту лекарств. Это впервые было доказано для препаратов сульфаниламидов, затем стероидов, производных салициловой кислоты, антибиотиков и в настоящее время для противосудорожных, обезболивающих, мочегонных, противотуберкулезных, антидиабетических и кардиотонических средств. Так, например, установлено, что при назначении сульфадиазина максимальная концентрация сульфида в крови людей достигается на 2 ч раньше в том случае, если использован микро-

низированный (тонкоизмельченный) препарат. При этом максимальные концентрации препарата оказываются на 40% выше, а общее количество всосавшегося сульфадиазина на 20% больше, чем при назначении препарата в виде порошка обычной степени измельчения. При уменьшении размера частиц гризеофульвина с 10 до 2,6 мкм¹ резко возрастает его всасывание в желудочно-кишечном тракте, что позволяет в 2 раза снизить обычную терапевтическую дозу. Препарат кальциферол способен всасываться и оказывать лечебное действие только тогда, когда размер его частиц менее 10 мкм. Наглядное представление о зависимости абсорбции от степени измельчения дает табл. 1, в которой приведены концентрации мочегонного препарата спиронолактона (альдактона) в крови после его назначения в лекарственных формах с различной дисперсностью препарата.

Таблица 1.

Зависимость концентрации спиронолактона в сыворотке крови от степени измельчения

Лекарственная форма	Доза, мг	Концентрация спиронолактона в сыворотке крови (мкг/л) через					
		2 ч	3 ч	4 ч	6 ч	8 ч	24 ч
Таблетки	400	60±19	84±17	78±18	76±18	59±10	29±4
Порошок: мелкий	100	193±12	146±10	114±6	80±8	57±4	26±8
наимельчайший (микронизированный)	100	276±26	248±21	194±19	126±16	78±11	20±5

Как видно из табл. 1, увеличение степени дисперсности порошка соответственно увеличивает скорость всасывания и количество поступающего в кровь лекарственного вещества. Эти данные позволяют также сделать вывод о том, что величина частиц распавшейся в желудке таблетки значительно превосходит величину частиц порошка, вследствие чего концентрация действующего вещества в сыворотке после приема таблетки значительно ниже, чем после приема порошка.

Однако выбор степени измельчения препарата в каждом конкретном случае должен быть научно обоснован. Нельзя считать правильным стремление к получению в каждом случае микронизированного порошка, так как нередко резкое уменьшение размеров частиц лекарственного вещества вызывает или быструю инактивацию препарата, или быстрое выведение препарата из организма, или усиливает его нежелательное действие на организм. Так, резкое уменьшение размера частиц эритромици-

на и пенициллина вызывает значительное снижение их противомикробной активности, а в случае назначения фурантоина в виде сверхтонкого порошка заметно увеличивается токсическое действие препарата на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта.

До сих пор мало изученным остается очень распространенное и значительно биологическое явление — полиморфизм, т. е. способность одного и того же вещества образовывать разные по форме кристаллы. Как известно, полиморфные модификации образуют многие химические, в том числе и лекарственные вещества. При этом в случае образования полиморфных модификаций одно и то же в химическом отношении вещество обладает различными физическими свойствами. Многие лекарственные вещества имеют 4, 5 и более полиморфных модификаций (хлорамфеникол-пальмитат, ацетилсалициловая кислота, метилпреднизолон и т. д.).

Образование различных полиморфных модификаций одного и того же лекарственного вещества обычно происходит при замене растворителей, при введении в жидкие или мягкие лекарственные формы различных вспомогательных веществ, при сушке, разумеется, в случае наличия явления полиморфизма у соответствующего лекарственного вещества. Учет и рациональное использование явлений полиморфизма препаратов имеют исключительное значение для фармацевтической и медицинской практики. Дело в том, что различные полиморфные модификации одного и того же препарата характеризуются различными константами стабильности, температуры фазового перехода, растворимости и т. д., что в конечном итоге определяет как сохранность самого препарата, так и его фармакокинетическую активность.

Практически от того, какая кристаллическая модификация препарата содержится в лекарственной форме, зависят стабильность и эффективность лекарства. При этом особое значение имеет факт различной растворимости различных полиморфных модификаций препарата, так как абсорбция лекарственных веществ зависит от их растворимости. О влиянии полиморфизма на растворимость и всасывание можно судить по следующему примеру с новобиоцином (кислотой), существующим в кристаллической и аморфной модификациях. Если кристаллический и аморфный новобиоцин измельчать до частиц размером 10 мкм и затем порознь растворить в 0,1 н. растворе соляной кислоты при температуре 25°C, то оказывается, что аморфная форма новобиоцина растворится в 10 раз быстрее, чем кристаллическая. При назначении той и другой модификации новобиоцина из расчета 12,5 мг на 1 кг массы тела в плазме крови препарат определяется только в случае приема аморфной формы новобиоцина, что весьма наглядно иллюстрирует табл. 2.

¹ мкм — микрометр (0,001 мм).

Таблица 2
Содержание новобицина (в мкг) на 1 мл плазмы крови

Время после приема, ч	Кристаллическая форма	Аморфная форма	Натриевая соль (официальный препарат)
1/2	Не обнаружен	5,0	0,5
1	» »	40,6	0,5
2	» »	29,5	14,6
3	» »	22,3	22,3
4	» »	23,7	16,9
5	» »	20,2	10,4
6	» »	17,5	6,4

Необходимо помнить, что полиморфные превращения лекарственных веществ возможны как при их получении (выделении), очистке и сушке, так и при изготовлении лекарственных форм, а также в процессе хранения последних. В последнем случае полиморфные превращения зависят от условий и сроков хранения, от вида применяемых при изготовлении лекарственных форм вспомогательных веществ. Правильное использование явления полиморфизма невозможно без знания возможности полиморфных превращений того или иного лекарственного вещества.

Однако следует признать, что ни один фармацевтический фактор не оказывает столь значительного и сложного влияния на действие препарата как вспомогательные вещества. В фармации под вспомогательными веществами понимается огромная группа веществ природного и синтетического происхождения, помогающих (отсюда и название — вспомогательные) получить те или иные лекарственные формы с соответствующими физико-химическими и лечебными свойствами. К ним принадлежат крахмал, глюкоза, вода, этанол, вазелин, масло какао, тальк, бентониты, двуокись углерода, аэросил, парафин, пшеничная мука, камеди, полиэтиленоксиды, различные производные целлюлозы и т. д.

В добиофармацевтический период лекарствоведения вспомогательные вещества рассматривались только как индифферентные наполнители, формообразователи, причем выбор тех или иных вспомогательных веществ диктовался чисто технологическими, а нередко просто экономическими соображениями. Для применения вспомогательных веществ нужно было только доказать, что они фармакологически индифферентны, сообщают лекарственной форме соответствующие технологические свойства и дешевы. Характерным было стремление получить или

найти вспомогательное вещество, которое бы одно позволяло получать лекарственную форму для всего ассортимента используемых в виде данной лекарственной формы лекарственных веществ. Предпринимались поиски «универсальной основы» для мазей или суппозиторий, «универсального растворителя» для инъекций, «универсального экстрагента» для извлечений из растительного и животного сырья, «универсального разбавителя» для приготовления тритураций, таблеток и т. д.

Современная научная фармация отказалась от прежнего понимания вспомогательных веществ как индифферентных формообразователей. Вспомогательные вещества, будучи своеобразной матрицей действующих веществ, сами обладают определенными физико-химическими свойствами, которые в зависимости от природы лекарственного вещества и условий получения и хранения лекарственной формы способны вступать в более или менее сложные взаимодействия как с препаратами, так и с факторами внешней среды, например с межтканевой жидкостью, содержимым желудочно-кишечного тракта и т. д. Строго говоря, любые вспомогательные вещества не являются индифферентными в том смысле, какой обычно вкладывается в это выражение, и практически во всех случаях их применения так или иначе воздействуют на систему лекарственное вещество — макроорганизм. В зависимости от фармакотерапевтического случая и композиции лекарства так называемые вспомогательные вещества могут выполнять роль действующих лекарственных веществ и, наоборот, вещества, обычно считающиеся лекарственными веществами, — функцию вспомогательных. Так, типичное вспомогательное вещество маннит в виде сиропа выполняет функцию действующего вещества, обеспечивая слабительный эффект. В то же время такие лекарственные вещества, как витамин Е, уретан, антипирин, амидопирин и хинин, в соответствующих лекарственных формах выполняют роль типичных вспомогательных веществ в качестве антиокислителей (витамин Е) или применяются для увеличения растворимости и длительности действия ряда препаратов (уретан, амидопирин, антипирин, хинин). Все это указывает на достаточную условность градации вспомогательных и действующих веществ.

Биофармация требует при использовании любых вспомогательных веществ выяснения и учета их возможного влияния не только на физико-химические свойства лекарственных форм, но и на терапевтическую эффективность лекарственных веществ.

Необоснованное применение вспомогательных веществ может привести к снижению, извращению или полной потере лечебного действия лекарственного вещества, что является следствием взаимодействий лекарственных и вспомогательных веществ в процессе изготовления лекарств, в приготовленной

лекарственной форме или, чаще, после ее назначения больному. В основе подобных взаимодействий лежат преимущественно явления комплексообразования и адсорбции, способные резко изменить скорость и полноту всасывания действующих веществ. Например, при назначении фенobarбитала в лекарственной форме, включающей полиэтиленоксид с молекулярным весом 4000 (суппозитории, таблетки), образуется прочный труднорастворимый комплекс (фенobarбитал — полиэтиленоксид 4000), в результате чего препарат очень плохо всасывается и практически не оказывает лечебного действия (снотворное, седативное, противосудорожное). В то же время присутствие полиэтиленоксида 4000 «не мешает» проявлению терапевтического эффекта натрия барбитала и других барбитуратов. Это лишний раз подчеркивает необходимость индивидуального подхода при выборе вспомогательных веществ.

Вспомогательное вещество кальция дифосфат, назначенный совместно с тетрациклином (в таблетке), образует с препаратом в кишечнике практически не всасывающийся комплекс. При совместном назначении ацетилсалициловой кислоты, стрихнина нитрата или апоморфина гидрохлорида с молочным порошком, бентонитами, активированным углем также наблюдается резкое угнетение процессов всасывания препаратов и соответствующее снижение их терапевтической эффективности. В присутствии вспомогательного вещества поливинилпирролидона резко уменьшается антимикробная активность такого антибиотика, как левомецетин. В то же время применением поливинилпирролидона в лекарственной форме удается повысить скорость всасывания и эффективность таких препаратов, как салициламид, преднизолон и гризеофульвин.

Весьма распространенное вспомогательное вещество — лактоза, как и все другие, далеко не индифферентно. Так, в присутствии лактозы растет скорость всасывания тестостерона, уменьшается скорость всасывания пентобарбитала и снижается активность изониазида. Большая группа лекарственных веществ в композиции с лактозой теряет свою стабильность. Необоснованное использование вспомогательных веществ является весьма частой причиной инактивации препаратов в процессе хранения лекарственных форм.

Столь же серьезное внимание биофармация уделяет и теоретическому обоснованию лекарственной формы, выяснению ее роли и места в фармакотерапии. Биофармация обогатила существовавшее представление о лекарственной форме, связанное с удобством назначения, транспортировки и хранения лекарственных веществ. По существу только со становлением биофармации лекарственная форма получила подлинно научное выражение как структурная единица не товароведения, а фармакотерапии. В результате биофармацевтических исследований была доказана существенная зависимость тера-

певтической эффективности, а также развития нежелательных реакций организма от вида лекарственной формы.

Биофармацевтическое исследование процессов всасывания и выведения препаратов из организма показало, что именно эти процессы в наибольшей степени зависят от вида используемой лекарственной формы. В качестве примера приведем результаты исследования влияния вида лекарственной формы на всасывание и выведение изодрина гидрохлорида и амидопирина. Препараты в виде суппозитория и порошков, содержащих одинаковые дозы, назначали в клинике группе больных с последующим определением лекарственного вещества в моче, взятой с помощью катетера. Изодрина гидрохлорид и амидопирин достоверно обнаруживаются в моче на 5-й минуте после назначения суппозитория и по истечении 15—20 мин в случае использования порошков. Более медленное, чем из суппозитория, всасывание изодрина гидрохлорида наблюдалось и при назначении препарата в виде сублингвальных таблеток. Установлено более высокое содержание препаратов в биожидкости организма после назначения их в виде суппозитория в течение всего исследования.

Таблица 3

Содержание амидопирина в моче больных при дозе препарата 100 мг

Лекарственная форма	Больной	Концентрация препарата (мкг/мл) через							
		3 ч	6 ч	9 ч	12 ч	15 ч	18 ч	21 ч	24 ч
Суппозитории	А.	32,20	104,00	105,40	103,70	76,79	57,53	54,63	60,62
	Б.	34,58	64,66	121,90	109,00	81,81	39,59	33,78	37,20
	В.	32,98	106,60	157,80	79,43	28,23	43,54	62,81	45,12
Порошки	А.	38,53	44,85	41,96	31,93	52,25	48,79	46,44	24,80
	Б.	14,78	29,02	61,49	64,91	54,63	12,93	39,31	30,35
	В.	55,94	91,03	104,50	46,71	16,63	83,66	65,97	27,17

В табл. 3 приведены сравнительные данные о концентрации амидопирина в моче; препарат назначался одним и тем же больным с интервалом 1 нед.

На основании результатов биофармацевтических исследований в настоящее время установлено, что лекарственная форма оказывает вполне ощутимое, поддающееся учету влияние на процессы всасывания и выведения препаратов. Например, в зависимости от вида лекарственной формы упомянутого выше спиронолактона (см. табл. 1) содержание препарата в крови может колебаться при назначении одинаковых доз от 0,06 до 3,75 мкг/мл. Все это в конечном итоге влияет на общую тера-

терапевтическую эффективность препаратов. Акцентируя внимание на роли лекарственной формы в фармакотерапии, биофармация одновременно открывает возможности непрерывного совершенствования методов получения и исследования самих лекарственных форм.

Последняя группа фармацевтических факторов охватывает технологические стадии и процессы получения (выделения) лекарственных веществ, их очистки, измельчения, сушки, смешения, просеивания, растворения и т. д., а также разнообразные случаи применения специальных технологических операций при изготовлении частных лекарственных форм, например грануляция и прессование (приготовление таблеток), выливание и охлаждение (приготовление суппозиторий), фильтрация и стерилизация (приготовление инъекций) и т. д. Только биофармацевтические исследования позволили дать научное объяснение роли технологических процессов, способов получения лекарств в развитии фармакотерапевтического эффекта. До становления биофармации этому вопросу в фармации практически не уделялось внимания. Более того, в добиофармацевтический период было бы просто невозможно объяснить какой бы то ни было связи между технологическими производственными процессами и терапевтическим действием лекарств, а такая зависимость, как показано биофармацевтическими исследованиями, существует.

В настоящее время доказано, что способ получения лекарственных форм во многом определяет стабильность препарата, скорость его высвобождения из лекарственной формы, интенсивность всасывания и в конечном итоге его терапевтическую эффективность. Так, от выбора способа грануляции при получении таблеток зависит степень сохранности резерпина в готовой лекарственной форме. В этом отношении особенно нежелательна влажная грануляция (грануляция продавливанием), ведущая к потере 14% препарата. Этот же метод грануляции вызывает значительное снижение терапевтической эффективности антибиотиков тиротрицина и неомицина и способствует разложению ацетилсалициловой кислоты, дихлорамина, пенициллина и других препаратов. Применяв способ «раздельной грануляции» амидопирин и анальгин, можно избежать явления цементации таблеток, характерного для обычного метода грануляции этих веществ.

Большое влияние на эффективность лекарств оказывает и такой фактор, как давление прессования при получении таблеток: его величина и длительность, подобно процессу грануляции, посредством изменения микроструктуры таблеток ведет к изменению механической прочности, времени распадаемости, скорости высвобождения лекарственных веществ и, естественно, к изменению скорости их абсорбции. Поэтому современная фармация уделяет большое внимание разработке рациональных,

научно обоснованных методов получения лекарств с учетом положений биофармации о возможном влиянии самих технологических процессов на активность препаратов.

Для объективной оценки степени влияния каждого фармацевтического фактора на активность препарата биофармация использует ряд современных научных методов, среди которых наиболее широко практикуется непосредственное определение препарата (или его метаболитов) в биологической жидкости. Это особенно важно в связи с невозможностью на современном этапе прямыми методами определять терапевтическую эффективность и эквивалентность лекарственных форм. Особого внимания заслуживает тест физиологической (биологической) доступности препаратов — тщательно разработанный метод сравнительного исследования участия фармацевтических факторов в процессах всасывания и элиминации лекарственных веществ. Мерой физиологической (биологической) доступности служит отношение (в процентах) количества всосавшегося лекарственного вещества, назначенного в исследуемой лекарственной форме, к количеству того же лекарственного вещества, назначенного в той же дозе, но в виде стандартной лекарственной формы (обычно раствор или внутривенная инъекция). В случае определения физиологической доступности по экскреции (выделению) препарата с мочой ее определяют как отношение (в процентах) количества лекарственного вещества, выделенного с мочой за известный промежуток времени после назначения препарата в исследуемой лекарственной форме, к количеству того же медикамента, назначенного в той же дозе, но уже в виде стандартной лекарственной формы (раствора, ампулированного препарата).

Из данного определения физиологическая доступность может быть представлена следующей формулой:

$$\Phi Д = \frac{A}{B} 100\%,$$

где $\Phi Д$ — физиологическая доступность; A — количество лекарственного вещества, всосавшегося после назначения исследуемой лекарственной формы; B — количество лекарственного вещества, всосавшегося после назначения стандартной лекарственной формы.

Обычно физиологическую доступность определяют тремя способами: по экскреции препарата с мочой, по определению концентрации препарата в крови после однократного назначения, по определению концентрации препарата в крови после многократного его назначения.

При определении физиологической доступности любым из трех способов необходимо выполнение ряда условий, важнейшими из которых являются время отбора проб биожидкостей

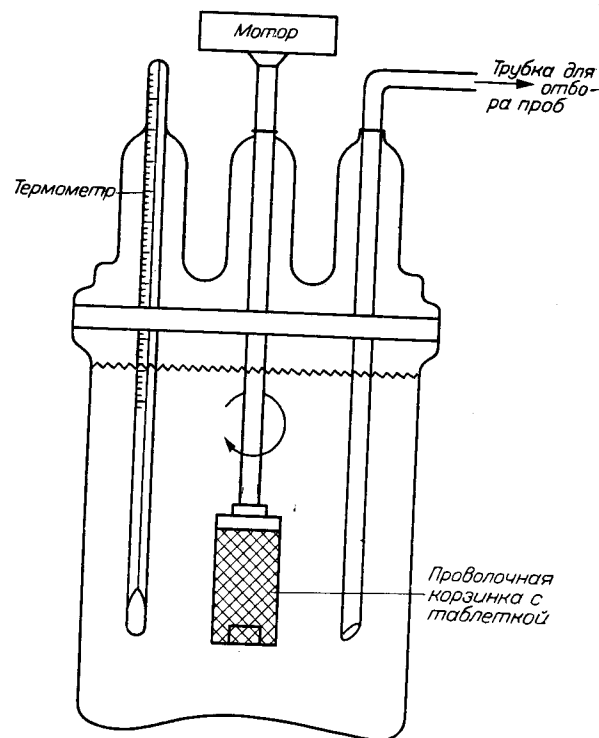


Рис. 1. Схема прибора для определения скорости растворения.

для анализа и частота отбора проб (общее время определения физиологической доступности по первому способу равняется 7—10 периодам биологического полусуществования препарата, по второму — по крайней мере 5 периодам биологического полусуществования)¹. В настоящее время разработаны самые разнообразные методы расчета физиологической доступности препаратов.

Однако в связи со сложностью определения физиологической доступности *in vivo* в ряде случаев считается возможным установление роли фармацевтических факторов на модели *in vitro*. В частности, это широко практикуется при исследовании твердых пероральных лекарственных форм — таблеток, капсул, микрокапсул и др. В подобных исследованиях устанавливают величину скорости перехода из лекарственной формы в раствор (скорости растворения) опре-

деленного лекарственного вещества и соотносят ее со скоростью абсорбции препарата в желудочно-кишечном тракте. Определяя скорость растворения (высвобождения) препарата, моделируют условия его абсорбции в желудочно-кишечном тракте.

Определение скорости растворения введено впервые в XVIII издание Фармакопеи США (с. 934) и в XIII издание Национального формуляра (с. 802), в соответствии с которыми обязательным является определение скорости растворения 12 препаратов, осуществляемое двумя методами в двух различных приборах. На рис. 1 изображен прибор для определения скорости растворения. В сосуд наливают растворяющую среду в количестве 750—900 мл, в качестве которой в зависимости от природы препарата используют дистиллированную воду, раствор соляной кислоты различной концентрации, буферные растворы и т. д. Через отверстия в крышке сосуда вводят термометр, трубку для взятия проб и цилиндрическую корзинку из нержавеющей стали, насаженную на ось мотора. Исследуемую лекарственную форму помещают в цилиндрическую корзинку. Длина корзинки 3,6 см, диаметр 2,5 см. Размер отверстий в корзинке 40 меш (около 0,351 мм). Скорость вращения корзинки устанавливают в зависимости от свойств препаратов — от 25 до 200 об/мин. В процессе определения поддерживают постоянную температуру растворяющей среды ($37 \pm 0,5^\circ\text{C}$). Через установленные интервалы времени с помощью введенной в сосуд трубки отбирают для анализа пробы — по 2—3 мл на определение содержания лекарственного вещества. Взятый объем растворителя тотчас же восполняют новым. Исследуемая лекарственная форма соответствует требованиям на скорость растворения в том случае, если за известные интервалы времени из нее переходит в раствор установленное количество препарата. И время, и количество препарата, перешедшего в раствор, в этом случае варьируют в зависимости от свойств, а также целей исследования.

Биофармацевтическая концепция обогатила фармацию не только новыми идеями и теоретическими положениями, соответствующими последним достижениям современной научно-технической революции, но и сообщила исключительной силы импульс развитию прикладных отраслей фармации и в первую очередь фармацевтической технологии и фармацевтического анализа.

Строго говоря, биофармацевтические представления затронули все области фармации, приведя к осознанию необходимости переосмысления всего фармацевтического наследия, пересмотру и переоценке старых фармацевтических положений с позиций их научной, биологической значимости в полном соответствии с достижениями современного естествознания.

¹ Период биологического полусуществования (t_{50}) — время, необходимое для выведения 50% абсорбированного организмом лекарственного вещества.

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И ОСНОВНЫЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ ИЗГОТОВЛЕНИИ ЛЕКАРСТВ

Вспомогательные вещества — обширная группа материалов природного и синтетического происхождения, используемых в процессе получения лекарств как фармакокинетически обоснованных физико-химических систем.

Для создания лекарственной формы практически во всех случаях необходимо применение того или иного вспомогательного вещества. Более того, благодаря успехам синтетической химии и лекарствоведения созданы препараты гормонального или аналогичного типа действия. Разовые дозы таких препаратов составляют миллиграммы или даже доли миллиграммов, а это приводит к необходимости обязательного использования вспомогательных веществ в лекарственной форме и усиливает их роль в фармакокинетике лекарственного вещества.

Исходя из функции вспомогательных веществ как формообразователей их можно классифицировать на следующие группы: растворители; основы для мазей; основы для суппозитория; вспомогательные вещества, используемые в порошках, таблетках и пилюлях; вещества для покрытий; поверхностно-активные вещества; вещества, увеличивающие вязкость; стабилизаторы; консерванты; корригирующие вещества; красящие вещества; газы.

Такие вспомогательные вещества, как растворители, основы для мазей, основы для суппозитория, вещества, используемые в порошках, таблетках и пилюлях, вещества для покрытий, подробно рассматриваются в соответствующих разделах учебника. Описание же поверхностно-активных веществ, веществ для увеличения вязкости, стабилизаторов, консервантов, корригирующих веществ, красящих веществ и газов, многие из которых находят широкое применение как в лекарствах аптечного изготовления, так и в выпускаемых фармацевтическим производством, приводится ниже.

Поверхностно-активные вещества — это большая группа соединений, используемая в фармацевтической практике для улучшения технологических или терапевтических свойств различных лекарств. Применение поверхностно-активных веществ в производстве лекарств и медицине непрерывно возрастает, что связано с рядом весьма ценных их свойств — стабилизирующей и эмульгирующей способностью, значительным влиянием на мембранную проницаемость кожных покровов и слизистых оболочек и т. д.

Все поверхностно-активные вещества независимо от их химической природы по способности к электролитической диссо-

циации обычно подразделяют на четыре группы: анионактивные, катионактивные, неионогенные и амфолитные.

К **анионактивным** относят химические соединения с анионом в виде радикала с длинной алкильной цепью, обуславливающим поверхностную активность соединения (отсюда название анионактивные). Примерами таких поверхностно-активных веществ являются обычные мыла, сульфированные спирты, натрия лаурилсульфат, натриевые соли додецил- и стерилсульфатов, эмульгатор № 1.

К **катионактивным** поверхностно-активным веществам причисляют главным образом соли четвертичных аммониевых оснований, алкиламинов, циклических аминов и т. д. Поверхностная активность соединений этой подгруппы обусловлена наличием катионов. Обычно эти вещества обладают и бактерицидными свойствами. Полярный характер катионактивных поверхностно-активных веществ предполагает их способность к различного рода химическим взаимодействиям со многими лекарственными веществами, что требует осторожного применения и обязательной проверки совместимости с индивидуальными лекарственными веществами.

К **неионогенным** поверхностно-активным веществам относят продукты конденсации окиси этилена (или пропилена) с различными высокомолекулярными жирными кислотами и спиртами, а также эфиры сорбитана, эфиры жирных кислот и сахарозы и др. В фармацевтической практике наиболее часто применяют поверхностно-активные вещества именно этой группы и среди них особенно такие, как спены — сложные эфиры жирных кислот и неполиоксиэтилированного сорбитана, твины — эфиры полиоксиэтилированного сорбитана и жирных кислот, монопальмитат сахарозы, моностеарат сахарозы, дистеарат сахарозы, эмульгатор Т-1, эмульгатор Т-2 и др.

Амфолитные поверхностно-активные вещества представлены главным образом производными аминокислот и аминокислотных фенолов. Поверхностная активность вещества этой группы зависит от рН среды, в которой они находятся: в кислой — они катионактивны, в щелочной среде — анионактивны.

Важнейшими представителями поверхностно-активных веществ амфолитной группы являются фосфатиды растительного и животного происхождения, получившие значительное распространение в фармацевтической и пищевой промышленности.

Из четырех групп поверхностно-активных веществ наиболее неблагоприятными в биологическом отношении являются катионактивные.

Наиболее широко используются в фармацевтической технологии, в частности в производстве лекарств аптечным способом, неионогенные поверхностно-активные вещества.

Ниже приводится краткая характеристика поверхностно-активных веществ, наиболее часто используемых в производстве

лекарств. Типичным примером анионоактивных поверхностно-активных веществ являются мыла, представляющие собой смесь натриевых (или калиевых) солей высших жирных кислот — пальмитиновой, стеариновой, олеиновой и т. д. Наиболее распространены натриевые соли, имеющие в обычных условиях характер твердой массы.

Мыла довольно широко используются в медицинской практике в лекарствах наружного применения в виде линиментов, лосьонов, мазей (линимент терпентинового масла, аммонийный линимент, мази «Цинкундан», «Ундецин» и т. д.). Еще более широко используется органическое мыло — триэтаноламино-стеарат и натрия лаурилсульфат, представляющий собой натриевую соль сульфозфира и высокомолекулярного спирта, получаемого из кокосового масла.

Катионактивные поверхностно-активные вещества вследствие неблагоприятного биологического действия и сравнительно низкого стабилизирующего эффекта нашли ограниченное применение в фармации как средства, понижающие поверхностное натяжение. Наиболее известные поверхностно-активные вещества этой группы — диметилцетилбензиламмония хлорид, цетилтриметиламмония хлорид, додецилдиметилдихлорбензиламмония хлорид — применяются скорее из-за своей бактерицидной активности.

Наиболее приемлемы в фармацевтической технологии неионогенные поверхностно-активные вещества, характеризующиеся большой биологической индифферентностью (по сравнению с представителями двух других групп), высокой стабильностью по отношению к кислотам, электролитам и к смене pH среды.

Моно- и диглицериды стеариновой кислоты — воскообразные продукты и высоковязкие жидкости, образующие стабильные эмульсии. Широко используются в фармацевтической промышленности и хлебопечении. Жирсахара — сложные эфиры сахарозы и одноосновных высших жирных кислот: лауриновой, пальмитиновой, олеиновой, стеариновой. Это твердые бесцветные, лишенные вкуса и запаха вещества, размягчающиеся при нагревании до 40 °C и превращающиеся в легкоподвижные жидкости при температуре выше 80 °C. Моноэфиры сахарозы и лауриновой, пальмитиновой, стеариновой кислот хорошо растворимы в воде; полные эфиры растворимы только в органических растворителях. Жирсахара отличаются полной физиологической индифферентностью и хорошими эмульгирующими свойствами.

Спены — это продукты этерификации шестиатомного спирта — сорбита, обработанного серной кислотой, и высших жирных кислот — пальмитиновой, олеиновой, стеариновой и т. д.

Спен-40 и спен-60 представляют собой твердые кристаллические слабоокрашенные вещества, спен-80 — высоковязкую массу. Поверхностно-активные вещества этой группы характери-

зуются выраженной лиофильностью. С целью усиления гидрофильного характера пен их оксиэтилируют (с помощью оксиэтилена или полиэтиленоксидов), получая твины, иными словами, полиэтиленоксидные производные пен.

Твины — это слабоокрашенные жидкости различной степени вязкости (твин-40 и твин-60 высоковязкие, твин-80 менее вязкой консистенции), хорошо растворимые в воде. Твин-80 разрешен ГФХ к применению в различных лекарственных формах в качестве эмульгатора, стабилизатора и соразтворителя. Однако следует иметь в виду возможность взаимодействия ряда лекарственных веществ со спенами и твинами (салицилаты, производные параоксибензойной кислоты, фенолы и т. д.).

В настоящее время известно более 2500 веществ, способных понижать поверхностное натяжение на границе раздела фаз. Далеко не все из них изучены с целью выявления возможности использования в фармацевтической практике, и лишь совсем немногие получили разрешение для медицинского использования. Дело в том, что в подавляющем большинстве случаев применение поверхностно-активных веществ ограничивается их неблагоприятным биологическим воздействием или влиянием на другие компоненты лекарств. Это в первую очередь относится к синтетическим поверхностно-активным веществам.

Исследование действия поверхностно-активных веществ на организм показало, что даже многие наиболее безвредные из них — неионогенные (твины, спены) обладают определенным, так называемым коканцерогенным свойством, т. е. способностью в определенных условиях резко усиливать действие активных канцерогенов. Поэтому вполне понятно стремление впредь до установления полной безвредности синтетических поверхностно-активных веществ (а это иногда требует многих лет работы) пользоваться тщательно изученными природными веществами, обладающими поверхностной активностью и эмульгирующей способностью. Наиболее известными веществами этой группы являются ланолин и его производные (см. «Основы для мазей»), особенно спирты шерстяного воска и жидкий ланолин, лецитин, сапонины, аравийская камедь, желатин и др.

Спирты шерстяного воска получают обычно омылением ланолина. Они представляют собой бесцветную, мягкую на ощупь массу, характеризующуюся высокой эмульсионной способностью. Применяются в тех же случаях, что и ланолин.

Жидкий ланолин представляет собой экстракт определенных фракций безводного фармакопейного ланолина. Это густая, свободно текучая жидкость, желто-коричневого цвета, обладающая достаточно высокой вязкостью. Жидкий ланолин нерастворим в воде, но резко повышает свойства мазевых основ инкорпорировать водные растворы и жидкости.

Лецитин является продуктом животного и растительного происхождения и содержит обычно до 60%, а в ряде случаев

до 95 % фосфатидов. Обладает высокой эмульгирующей способностью. Высокоочищенный лецитин используется для приготовления особо тонких жировых эмульсий для внутреннего применения.

Сапонины — природные соединения, получаемые из различных растений — солодки, мыльного дерева и т. д. Они обладают выраженной способностью понижать поверхностное натяжение; растворяясь в воде, образуют «мыльные», сильно пенящиеся растворы. Сапонины не являются фармакологически индифферентными соединениями, и их применение в качестве вспомогательных веществ, в частности поверхностно-активных, требует особой осторожности. Обычно сапонины рекомендуются в лекарствах для наружного применения.

Аравийская камедь (*Gummi arabicum*) представляет собой продукт плотной консистенции (обычно в виде кусочков различной величины) желтоватого цвета. Аравийская камедь медленно растворяется в воде (в двойном количестве), образуя вязкую жидкость. Обычно используется для приготовления так называемых масляных эмульсий. Она несовместима с натрием тетраборатом, крепким спиртом, кислотами, ртути дихлоридом и другими веществами. Растворы аравийской камеди в эмульсии, полученные на ее основе, склонны к микробному обсеменению и быстрому прогорканию.

Вещества, увеличивающие вязкость. Эта группа вспомогательных веществ используется главным образом для стабилизации эмульсий и для повышения вязкости мазей, суппозиторных основ и суспензий. К веществам, увеличивающим вязкость, относятся продукты природного и синтетического происхождения. Чаще других применяют камеди, пектины, крахмал, агар-агар, натрия альгинат, аэросил, желатозу, производные целлюлозы, поверхностно-активные вещества, бентониты, алюминия стеарат и т. д. Применение веществ, увеличивающих вязкость, улучшает проведение технологических процессов и повышает товароведческие показатели лекарств.

Так, с большей легкостью достигается однородное распределение суспендированных лекарственных веществ в тритурационных мазях, в расплавленных суппозиторных основах; уменьшается хрупкость таких основ, трещиноватость. В то же время эти вспомогательные вещества могут оказывать выраженное влияние на такие важные характеристики лекарственных форм, как скорость высвобождения действующих ингредиентов, скорость всасывания лекарственных веществ. Например, введение в основы аэросила и алюминия стеарата резко замедляет всасывание аминофеназина, в то время как введение бентонита существенно не изменяет скорость всасывания. В ряде случаев могут замедлять всасывание крахмал, алюминия окись и т. д. В случае использования неионогенного поверхностно-активного вещества — эфира полглицерина и стеариновой кислоты (эмуль-

гатор Т-2) в суппозиториях при значительном повышении вязкости суппозиторной основы растет и скорость всасывания ряда лекарственных веществ — калия йодида, амидопирин, стелазина и т. д.

Из широко применяемых в фармацевтической практике камедей наибольшей способностью увеличивать вязкость растворов, суспензий и эмульсий обладает трагакант.

Трагакант (*Gummi Tragacanthae*) представляет собой продукт слизистого перерождения паренхимных клеток сердцевины кустарников — астрагалов. Это хрупкое, плотной консистенции полупрозрачная камедь в виде кусков различного размера и формы, сильно набухающих в воде. Она трудно превращается в порошок, поэтому измельчение ее ведут в подогретых железных ступках. Порошок трагаканта поглощает до 80 объемов воды, образуя вязкие густые студни. Такие же вязкие гели образуются при диспергировании порошка трагаканта в спирте, глицерине, жирном масле, в которых, как и в воде, трагакант не растворяется. Слизь трагаканта практически не понижает поверхностного натяжения, в процессе хранения мало подвержена воздействию микроорганизмов; ее вязкость в процессе хранения возрастает.

Пектины — природные высокомолекулярные вещества сложного строения, широко распространенные в растительном мире. Они содержатся в плодах, семенах, листьях, корнях и других частях различных растений. Особенно много пектиновых веществ в плодах яблок, груш, кожуре цитрусовых, мясистых подземных частях свеклы и моркови. Пектины лучше растворяются при кипячении, образуя после охлаждения густые вязкие растворы или студни. Пектины и продукты их переработки (натриевые соли) используются для загущения и стабилизации различных жидких и мягких лекарств.

Крахмал (*Amylum*) картофельный, пшеничный, кукурузный и рисовый представляет собой белый порошок без запаха и вкуса. В воде не растворяется, при нагревании крахмальный порошок сильно набухает, образуя коллоидный крахмальный клейстер, характеризующийся высокой вязкостью и клейкостью. Крахмальный клейстер довольно широко используется в фармацевтической практике как склеивающее вещество при изготовлении таблеток, в качестве загустителя — в суспензиях и эмульгаторах, загустителя и стабилизатора при изготовлении эмульсий.

Агар (агар-агар, *Agar-Agar*) — легкие, тонкие, лишенные цвета, вкуса и запаха пластинки, получаемые высушиванием отвара некоторых видов красных водорослей. Агар в холодной воде набухает, в горячей легко растворяется, образуя вязкие растворы. В качестве загустителя агар значительно превосходит некоторые природные камеди и протеины, в частности желатин. Вязкие растворы агара обладают слабой эмульгиру-

щей способностью, однако стабилизируют эмульсии, суспензии и другие жидкие лекарственные формы благодаря своей высокой вязкости. Агар совместим с большинством известных лекарственных веществ; его растворы стабильны в широком интервале pH. Агар широко применяется также в пищевом и кондитерском производстве.

Натрия альгинат является натриевой солью природной альгиновой кислоты, выделяемой из коричневых морских водорослей. Альгиновая кислота в воде не растворяется, но сильно набухает. Натрия альгинат в виде порошка медленно растворяется в воде (лучше при нагревании и особенно хорошо в присутствии спирта, глицерина или сахара), образуя высоковязкие растворы, характеризующиеся незначительной эмульгирующей способностью.

Натрия альгинат и его растворы используются в производстве различных лекарственных форм — суспензий, эмульсий (как загуститель), таблеток и т. д., как склеивающее средство. Клеящие свойства натрия альгината в десятки раз превосходят клеящие свойства гуммиарабика и более чем в 10 раз крахмального клейстера. При использовании натрия альгината необходимо помнить, что вязкость его растворов в большой степени обусловлена наличием в растворе электролитов. Так, вязкость натрия альгината снижается при невысоком содержании в воде электролитов и, напротив, повышается при значительных количествах электролитов в растворе.

Растворы альгинатов легко подвергаются микробному обсеменению и микробной порче, поэтому их рекомендуют консервировать. Обычно в этих целях используют растворы нипагина и нипазола.

Аэросил (оксил) — аморфная двуокись кремния, представляющая собой белый мельчайший порошок с размером частиц от 4 до 40 мкм. Аэросил в воде не растворяется и не набухает, но образует в водной среде и в среде органических растворителей высоковязкие гели. Аэросил рекомендуется применять для повышения вязкости суспензий, эмульсий и мазевых основ.

Желатоза (Gelatos) является продуктом частичного гидролиза желатина. В качестве загустителя используется в настоящее время редко вследствие нестандартности свойств, легкой микробной порчи, значительного числа несовместимостей и внедрения в практику более эффективных загустителей — производных метилцеллюлозы, бентонитовых глин, некоторых поверхностно-активных веществ, дающих высоковязкие растворы и т. д. (см. «Основы для мазей»).

Стабилизаторы. Повышение стойкости действующих веществ в готовых лекарствах достигается двумя методами: физическим и химическим. Физический метод стабилизации, являясь более физиологичным, в последнее время получает все большее применение. Он основан на защите лекарственных веществ от

неблагоприятных воздействий внешней среды (ампулирование в среде инертных газов, покрытие таблетированных препаратов оболочками, микрокапсулирование и т. д.), а также на использовании высокочистых ингредиентов и вспомогательных веществ и аппаратуры. Иными словами, метод физической стабилизации предполагает использование в фармацевтической технологии современных научных достижений и современного технологического оснащения, а также проведение широкого биофармацевтического исследования.

Все это связано с большими научными и экономическими трудностями. Поэтому до сих пор химические методы стабилизации, основанные на введении в лекарства особых вспомогательных веществ-стабилизаторов, находят значительное распространение, особенно при стабилизации растворов, суспензий, эмульсий, хотя следует сказать, что стабилизаторы вводятся и для повышения стойкости таблетированных препаратов, например амидопирин (лимонная кислота), препаратов спорыньи (аскорбиновая и виннокаменная кислота) и т. д. В случае жидких лекарств используют довольно обширный ассортимент вспомогательных веществ — стабилизаторов самой различной химической природы.

Применение стабилизаторов основано на резком угнетении процессов разложения препаратов вследствие главным образом связывания различных химических соединений, активирующих деструкцию лекарственных веществ и присутствующих в растворе в ничтожных количествах или переходящих в раствор из материалов упаковки, например из стекла. Так, для связывания щелочных компонентов стекла, вымываемых в раствор, широко применяются слабые растворы минеральных кислот, чаще других — хлористоводородной. Таким способом удается значительно повысить стабильность большой группы препаратов, являющихся солями сильных кислот и слабых оснований (новокаин, цититон, морфин и т. д.). Прибавлением слабых растворов щелочи (обычно раствора натрия гидроокиси и натрия гидрокарбоната) удается повысить стабильность в растворах препаратов, являющихся солями сильных оснований и слабых кислот (кофеин-бензоат натрия, никотиновая кислота, натрия тиосульфат).

Особенно широко в фармацевтической практике используются химические вещества, повышающие стабильность препаратов, высокочувствительных к окисляющему действию кислорода, практически всегда присутствующему в растворах. Их называют антиоксидантами. С антиоксидантами готовят инъекционные растворы очень большой группы лекарственных веществ — аскорбиновой кислоты (витамин С), аминазина, дипразина, эрготала, адреналина, новокаинамида, викасола и т. д.

В качестве антиоксидантов обычно применяют натрия сульфит, натрия бисульфит, натрия метабисульфит, формальдегид,

натрия сульфоксилат, аскорбиновую кислоту, изоаскорбиновую кислоту, тиоглицерол, тиомочевину, тиосорбитол, гидрохлорид цистеина, гидрохинон, пропилгаллат, лецитин, токоферолы, эфиры аскорбиновой и галловой кислот и т. д. Нередко для усиления активности антиоксидантов их применяют совместно с лимонной кислотой, виннокаменной кислотой, этилендиаминтетрауксусной кислотой и ее натриевой и кальциевой солями и т. д.

Обычно антиоксиданты применяют в весьма малых количествах, которые считаются безвредными для организма. Так, аскорбиновую кислоту применяют в концентрации от 0,02 до 0,1%, натрия бисульфит — в концентрации 0,1—0,15%, тиомочевину — в концентрации 0,005%, эфиры аскорбиновой кислоты — в концентрации 0,01—0,015%, соли этилендиаминтетрауксусной кислоты — в концентрации от 0,01 до 0,075% и т. д. Однако применение стабилизаторов, естественно, требует осторожности как в отношении их возможного влияния на физиологические процессы организма, так и на активность самих лекарственных веществ. Например, имеются данные о том, что многие из используемых в парентеральных лекарствах стабилизаторов оказывают отрицательное воздействие на жизнедеятельность организма человека, в частности сульфиты (натрия сульфит, натрия метабисульфит и т. д.). В связи с этим совершенно необходимы исследования физических методов стабилизации и повышение уровня фармацевтической технологии с целью возможного применения более прогрессивных методов повышения стойкости лекарственных веществ.

Консерванты. Под консервантами понимают вещества, способные предотвратить разложение действующих ингредиентов в лекарствах, могущие произойти вследствие жизнедеятельности микробов и грибов. С современной точки зрения применение этой группы вспомогательных веществ требует особой осторожности и повышенного внимания из-за реальной опасности их для организма человека. Дело в том, что, как правило, используемые с целью подавления жизнедеятельности микроорганизмов в лекарствах консерванты являются общими токсическими ядами и могут обладать аллергическими (канцерогенным и мутагенным) свойствами. Данные токсикологии, ориентирующей на установление и проверку переносимых концентраций консервантов и применение поправки на безопасность (уменьшение в 50—200 раз дозы консерванта, не вызывающего явно отрицательного эффекта в течение длительного его применения на животных), совершенно не гарантируют так называемой безвредности того или иного консерванта.

Исследователи во многих странах открывают канцерогенные и мутагенные свойства веществ, которые длительное время считались совершенно безвредными, тем более, что не существует

отношения между количеством попадающего в организм канцерогенного вещества и вероятностью возникновения опухоли. Считается недопустимым применять консерванты в лекарствах, когда необходимый эффект может быть получен путем совершенствования технологии изготовления. В частности, с научной точки зрения, вряд ли оправдано введение консервантов для подавления микробной флоры в глазные капли, что рекомендуют многие практические работники. Обеспокоенные длительностью сохраняющиеся растворы (как и другие глазные лекарства — мази, примочки, промывания и т. д.) можно получить по современной технологической схеме в виде стерильных форм одноразового применения (минимсы, капсулы, ампулки и т. д.). Уже много лет такие глазные лекарства выпускают не только фармацевтические заводы, но и аптеки многих стран.

По ГФХ в качестве консервантов-антисептиков рекомендуются применять хлорбутанолгидрат 0,05—0,5% (растворы адреналина 0,1%, коргликона 0,06%, эрготала 0,05% и др.); фенол 0,25—0,5% (вакцины, препараты инсулина); хлороформ 0,5% (различные сыворотки); мертиолат 0,01% (гамма-глобулин, коклюшная и другие вакцины); нипагин 0,1% (конваллотоксин 0,03%, строфантин К 0,05%).

Основными требованиями, предъявляемыми к консерванту в фармацевтической практике, являются соответствие эмпирическому фактору безопасности и антимикробная активность в течение периода хранения и применения лекарства, хотя и этого явно недостаточно. Так, исследование бензойной кислоты и ее препаратов, десятки лет широко используемых в консервировании лекарств (и продуктов питания), показало, что даже этот известный препарат обладает коканцерогенными свойствами.

Тем не менее в связи с успехами синтетической химии наплыв веществ, которые обладают свойствами консервантов, продолжается, что требует их классификации.

Отечественные авторы классифицируют консерванты исходя из их химической природы. С этой точки зрения обычно выделяют три группы консервантов:

I. Неорганические соединения.

II. Металлоорганические соединения.

III. Органические соединения.

Неорганические соединения — соли тяжелых металлов, дающие олигодинамический эффект, а также борная кислота, натрия тетраборат, перекись водорода и т. д.

Металлоорганические соединения — главным образом препараты ртути — фениртутные соли (чаще предлагается фенилртути нитрат) — для инъекций (0,001—0,002%), глазных капель (0,005%), мазей (0,007—0,01%); мертиолат — для инъекций (0,001%), мазей (0,02—0,1%); моносепт — для консервирования глазных капель (1:2500).

Органические соединения — различные спирты (этиловый, бензиловый, фенилэтиловый, хлорбутанолгидрат и др.); фенолы (собственно фенол, трихлоркрезол); кислоты (бензойная кислота и ее натриевая соль, сорбиновая кислота и ее производные), сложные эфиры параоксибензойной кислоты (метилловый — нипагин, пропиловый — нипазол, бутиловый — бутабен), соли четвертичных аммониевых соединений (бензалкония хлорид, бензетония хлорид, цетилапиридиния хлорид, диметилдодецилбензиламмония хлорид).

Помимо физиологической опасности, применение консервантов связано с решением ряда биофармацевтических проблем, в частности с возможным изменением активности лекарственных веществ (особенно консервантов, являющихся соединениями четвертичного аммония — бензалкония хлорида, бензетония хлорида, додецилдиметилбензиламмония хлорида, ингибирующих всасывание многих лекарственных и пищевых веществ). Поэтому применение консервантов требует большой осторожности и серьезного всестороннего исследования вопроса, включая его физиологические и биологические аспекты.

Корректирующие вещества. Эту группу вспомогательных веществ применяют для исправления вкуса, цвета и запаха в различных лекарствах, особенно применяемых в детской практике. В последнее десятилетие отмечается заметная тенденция к расширению ассортимента корректирующих веществ.

Все корректирующие вещества можно разделить на две группы: 1) *вещества, исправляющие вкус и запах* и 2) *вещества, исправляющие цвет*.

В первую группу входят сахар свекловичный, фруктово-ягодные сиропы, сироп сахарный, мед, сахар молочный, сахар, глюкоза, сахарин, дульцин, глицирризиновая кислота и ее соли и другие «сладкие» вещества. Сюда же относят сложные эфиры («фруктовые») — ананасный, яблочный, грушевый и т. д., различные эфирные масла — розовое, померанцевое, бергамотовое и т. д., а также пряности — продукты гвоздики, имбиря, ванилина и т. д. и вещества, снижающие вкусовые ощущения.

В последние годы в решении проблемы «вкуса» лекарств зарубежные специалисты особое место отводят так называемым интенсификаторам вкуса, являющимся в химическом отношении естественными метаболитами обмена веществ. В частности, одним из весьма перспективных корректирующих веществ подобного типа являются 5-нуклеотиды, производство которых еще в 1970 г. превысило несколько сотен тонн.

Ко второй группе корректирующих веществ принадлежат различные окрашенные сиропы (малиновый, вишневый и т. д.), природные красители (каротин, крутин, шафран и т. д.). Значительно реже в этой группе используют синтетические красители. Применение корректирующих веществ требует проведения тщательных предварительных исследований в связи с возмож-

ным влиянием этих вспомогательных веществ на стабильность действующих ингредиентов, их всасывание и фармакологическую активность.

В СССР наиболее широко в качестве корригентов применяют сироп сахарный (*Sirupus simplex*, ГФХ, статья № 615), сироп вишневый (*Sirupus Cerasi*), сироп малиновый (*Sirupus Rubi idaei*), сироп мандариновый (*Sirupus Citri unshiu*) и свекловичный сахар (сахарозу).

Красящие вещества. Вспомогательные вещества этой группы применяются главным образом по соображениям безопасности (например, подкрашивание раствора ртути дихлорида для отличия его от других растворов), вследствие необходимости идентификации некоторых лекарств (например, окрашивание прессованных суппозиторий), по эстетическим соображениям, а также с целью более благоприятного воздействия на психику больных, особенно детей. Однако введение в лекарства красящих веществ, правда, в меньшей степени, чем консервантов, все же остро ставит проблему всестороннего выяснения их влияния на системы и функции организма, с одной стороны, и с другой — на возможное изменение активности лечебной субстанции в присутствии дополнительного компонента — красящего вещества.

Учитывая бесполезность красящих веществ в развитии фармакологической реакции и опасность их для организма как нежелательных химических добавок, ученые стараются ограничить сферу их применения в производстве лекарств, по возможности обходясь естественными красителями. Так, в СССР количество красящих синтетических веществ, разрешенных к применению, сократилось с 1938 г. с 7 до 3. В ряде стран (Бельгия, Дания) вообще нет разрешенных красителей.

В настоящее время в отечественной промышленности используются следующие синтетические красители: *тартразин*, растворы которого имеют золотисто-желтый цвет, *индиго* — краситель синего цвета и *эозин*, образующий растворы розового цвета (вводится в таблетки ртути дихлорида). В опытах не установлено побочного действия тартразина на животных, однако строение ядра этого красителя заставляет ученых настороженно относиться к его применению. Считается, что необходимо дальнейшее исследование превращений тартразина у человека с целью полного исключения его отрицательного действия.

Газы. Эта особая группа вспомогательных веществ используется в практике приготовления лекарств, требующих специальной защиты от агрессивной среды (ампулирование в токе азота, углекислого газа, водяного пара и т. д.), или в качестве пропеллентов и среды в новой лекарственной форме — аэрозольных баллонов, а также в других ингаляционных лекарствах. Обычно в качестве пропеллентов применяют вещества, отве-

чающие ряду жестких требований: они не должны быть горячими, токсичными, должны быть инертными в отношении лекарственных компонентов, тары и т. д. Этим требованиям в наибольшей степени отвечают фторхлорпроизводные углеводов — так называемые фреоны. Из них наиболее часто применяются трихлорметан, дихлордифторметан, хлортрифторметан, дихлорфторметан, трифтортрихлорэтан, дихлортетрафторэтан, октафторциклобутан, трифторметан и т. д.

Необходимо обратить внимание на то, что используемые в качестве пропеллентов аэрозольных упаковок перечисленные выше фторхлоруглеводороды в физиологическом и фармакологическом отношении не являются индифферентными веществами.

Особую группу газообразных веществ составляют газы, предназначенные для так называемой холодной, или газовой, стерилизации. Некоторые из них — формальдегид, двуокись серы, известные много десятилетий, вследствие химической агрессивности не получили широкого распространения. В настоящее время основными средствами «холодной» стерилизации являются окись этилена и бета-пропиолактон. (Холодная стерилизация является новым словом в фармацевтической технологии. Она основана на методах химического воздействия на основные жизненные функции микроорганизмов — алкилировании жизненно важных ферментов микробной клетки, содержащих сульфгидрильные, карбоксильные, гидроксильные и аминогруппы.)

Окись этилена при комнатной температуре представляет собой газ. В чистом виде он огневзрывоопасен. Обычно используют его в смеси с двуокисью углерода и фреонами. Окись этилена легко проникает в материалы пластмасс и лекарственные порошки. Стерилизация окисью этилена ведется при температуре около 55°C в течение 6—24 ч. Стерилизующая концентрация окиси этилена 450—1250 мг/л. (Для уничтожения вегетативных форм микроорганизмов эта концентрация составляет 450—850 мг/л и споровых форм — 850—1250 мг/л).

Стерилизация окисью этилена или смесью окиси этилена с другими газами (например, фреонами) осуществляется в автоклавах специальной конструкции. Наиболее рекомендуемыми режимами холодной стерилизации окисью этилена являются:

концентрация окиси этилена	— 550 мг/л
температура стерилизации	— 50°C
относительная влажность в камере	— 40%
время стерилизации	— 5 ч

или:

концентрация окиси этилена	— 830 мг/л
температура стерилизации	— 50°C
относительная влажность в камере	— 60%
время стерилизации	— 2 ч

В связи с плохой десорбцией окиси этилена из стерилизуемых объектов рекомендуется после завершения стерилизации подвергать их длительному проветриванию. Так, по Фармакопее США время проветривания составляет 22—72 ч. Рекомендовано также применять для десорбции окиси этилена многократное вакуумирование.

Бета-пропиолактон — жидкость, при комнатной температуре не огнеопасна. Обладает сильным бактерицидным свойством. Стерилизацию бета-пропиолактоном ведут при температуре 24°C около 2 ч. Стерилизующая концентрация бета-пропиолактона 2—4 мг/л. Холодная стерилизация является незаменимой при обеспложивании упаковок из пластмасс и других материалов, предназначенных для одноразового применения.

Следует надеяться, что этот способ стерилизации материала тары, упаковки и многих твердых и сыпучих медикаментов займет должное место и в аптечной практике. Это особенно необходимо в связи с широким внедрением пластмассовых упаковок и материалов для расфасовки и отпуска лекарств в условиях аптек. Обеспложивание пластмассовых материалов никакими другими способами, которыми в настоящее время располагают аптеки, практически невозможно из-за изменения физико-химических свойств полимеров под влиянием нагревания, облучения или применения ультразвука.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Изготовление лекарственных форм с учетом достижений современной науки является одной из важнейших обязанностей фармацевта в условиях аптеки.

Обычно лекарственную форму определяют как удобную для приема больными, транспортировки и хранения форму препарата, получаемую с помощью специальных технологических приемов и использованием большей частью вспомогательных веществ.

В соответствующем разделе уже отмечалась недостаточность такого одностороннего, по существу крайне упрощенного представления о лекарственной форме, являющейся важнейшей фармацевтической категорией. Поэтому в дальнейшем по ходу изложения материала будет приводиться краткое биофармацевтическое рассмотрение лекарственных форм.

Лекарственные формы имеют долгую историю. Появившись на заре цивилизации как неотъемлемый элемент врачевания, лекарственные формы прошли многовековой и сложный путь эволюции, в течение которого одни из них исчезали, другие появлялись. Совершенствование лекарственных форм в добиофармацевтический период лекарствоведения осуществлялось за счет расширения ассортимента лекарственных и вспомогательных веществ, интенсификации технологических процессов как

разновидности процессов химической технологии, улучшения товарных свойств лекарственных форм и товароведческих методов анализа.

Классификация лекарственных форм

Согласно современным биофармацевтическим представлениям, лекарственная форма — это рациональная с фармакокинетической точки зрения, удобная для применения форма препарата, обеспечивающая оптимальное терапевтическое действие.

В настоящее время имеется несколько классификаций лекарственных форм. Наиболее распространенными являются классификации лекарственных форм в зависимости от их агрегатного состояния и в зависимости от путей введения (способов назначения).

По агрегатному состоянию различают жидкие, мягкие, твердые и газообразные лекарственные формы.

Жидкие лекарственные формы. Самой распространенной группой жидких лекарственных форм являются растворы (Solutiones). В практике более часто применяют водные, спиртовые, глицериновые, масляные растворы лекарственных веществ, а также растворы препаратов в ряде синтетических растворителей — полиэтиленгликоле, пропиленгликоле, этилолеате, бензилбензоате и т. д. Наиболее ценными свойствами растворов являются быстрое всасывание из них лекарственных веществ, удобство применения, уменьшение раздражающего действия препаратов, удобство и точность дозирования. Перечисленные положительные свойства растворов служат причиной постоянного расширения их ассортимента за счет перевода в растворимое состояние с помощью специальных технологических приемов и вспомогательных веществ уже известных, но трудно или совсем нерастворимых препаратов. Основным недостатком растворов — уменьшение, как правило, стабильности в них лекарственных веществ, в ряде случаев — сложность приготовления и стабилизации препаратов, большой объем, необходимость применения специальной тары.

С биофармацевтической точки зрения растворы являются наиболее предпочтительной лекарственной формой для внутреннего применения с самым высоким значением физиологической доступности препарата.

Суспензии (Suspensiones) — жидкие лекарственные формы, представляющие собой тонкие взвеси твердых лекарственных веществ в жидкой среде. В качестве последней могут служить вода, спирт, жирные масла, глицерин, синтетические растворители (полиэтиленгликоль, пропиленгликоль и т. д.), в которых соответствующие лекарственные вещества обычно трудно растворимы.

Характерным для этой лекарственной формы является возможность назначать в виде жидкой взвеси лекарственные ве-

щества со строго заданным размером частиц, регулируя тем самым скорость абсорбции.

Назначение препаратов в виде суспензий имеет ряд существенных преимуществ перед назначением их в виде твердых лекарственных форм. В то же время метастабильность суспензий как гетерогенных систем, сложность их приготовления, необходимость использования специальных технологических приемов, вспомогательных веществ и оборудования, которые могут иметь место только в условиях современного фармацевтического предприятия, все в большей степени делают нерациональным приготовление их (за редким исключением) в аптеке.

Эмульсии (Emulsa) — жидкие лекарственные формы, представляющие собой сочетания взаимонесмешивающихся жидкостей, образующих стабильные жидкие системы с помощью особых технологических приемов и специальных вспомогательных веществ — эмульгаторов. Назначение лекарственных веществ в виде эмульсий позволяет маскировать неприятный вкус, цвет, запах препаратов при одновременном уменьшении их раздражающего действия на слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта и ткани. Как и в случае суспензий, эмульсии позволяют изменить характер действия лекарственных веществ, главным образом посредством воздействия на процессы их абсорбции.

Эмульсии так же, как суспензии и растворы, являются лекарственными формами универсального назначения: их применяют внутрь (ГФХ, статья № 239), наружно и в виде инъекций.

Настои и отвары (Infusa et decocta) — это водные вытяжки из лекарственного растительного сырья или водные растворы экстрактов, специально приготовленных для этой цели (ГФХ, статья № 349). Являясь наиболее древними лекарственными формами, настои и отвары не утратили значения и в настоящее время. Их обычно готовят в аптеках с соблюдением специальных технологических режимов для каждой группы растительного сырья: времени настаивания на кипящей водяной бане, времени охлаждения, использования соответствующих вспомогательных веществ.

Настои и отвары — типичные экстенпоральные лекарственные формы. Предполагается, что их мягкое по сравнению с индивидуальными лекарственными веществами действие обусловлено наличием нативных форм ингредиентов и комплексов их с сопутствующими соединениями.

Это крайне лабильные лекарственные формы. И дело не только в легкости их микробного обсеменения, но и в развитии в процессе хранения различных химических превращений веществ, перешедших из растительного сырья в раствор. Поэтому попытки удлинить срок годности настоев и отваров с помощью

подавления только микробной порчи не могут считаться обоснованными.

Капли (Guttae) — жидкая лекарственная форма (раствор, суспензия, эмульсия), содержащая действующие вещества в весьма высокой концентрации. Их дозируют каплями и отпускают в миниатюрных упаковках.

Линименты (Linimenta) — густые жидкости (или студнеобразные массы), плавящиеся при температуре тела и предназначенные исключительно для нанесения на кожу (ГФХ, статья № 376).

Слизи (Mucilagines) — группа жидких лекарственных форм, представляющих собой водные вытяжки из растительного сырья, обладающие весьма высокой вязкостью. Приготовление их осуществляется по индивидуальным для каждого типа сырья технологическим схемам, нередко с применением специальных вспомогательных веществ.

Кожные клеи — жидкости, оставляющие на коже после испарения растворителя эластичную пленку. Типичным примером кожного клея является коллодий.

Мягкие лекарственные формы. Мази (Unguenta) — лекарственная форма для наружного применения, имеющая мягкую консистенцию (ГФХ, статья № 709). Различают мази гомогенные (сплавы, растворы) и гетерогенные (суспензионные, эмульсионные, комбинированные). Это наиболее распространенная лекарственная форма в дерматологической практике. Однако не меньший интерес представляет использование мазей в проктологии и для введения лекарственных веществ с целью общего, резорбтивного действия. В этом случае используют так называемые ректальные мази, которые вводят в организм с помощью микробаллончиков или специальных шприцев. Путем введения в мази специальных добавок удается или резко повысить скорость всасывания лекарственных веществ, или, наоборот, значительно уменьшить интенсивность высвобождения инкорпорированных в мазевой основе действующих ингредиентов. Мази с большим содержанием порошкообразных веществ (свыше 25%) называются **пастами (Pastae)**. Они отличаются от простых мазей некоторыми особенностями изготовления и применения.

Суппозитории (Suppositoria) — твердые при комнатной температуре и расплавляющиеся или растворяющиеся при температуре тела дозированные лекарственные формы (ГФХ, статья № 647). Суппозитории подразделяются на ректальные, вагинальные и палочки. Их готовят методами выливания, прессования, таблетирования и выкатывания. Суппозитории местного действия делятся на слабительные, обезболивающие и противовоспалительные. В настоящее время эта лекарственная форма получает все более широкое применение в медицинской практике.

Пластыри (Emplastra) — лекарственная форма для наружного применения (ГФХ, статья № 238), обладающая способностью размягчаться и прилипать к коже при температуре тела. Различают эпидерматические пластыри, применяемые для предохранения поверхности кожи от агрессивных факторов внешней среды, для маскировки дефектов кожи и т. д., и эпидерматические пластыри, применяемые для воздействия на пораженную поверхность, диадерматические пластыри, используемые с целью воздействия на глубоколежащие ткани.

Пилули (Pilulae) — дозированная лекарственная форма в виде шариков массой 0,1—0,5 г, приготовленных из однородной пластичной массы (ГФХ, статья № 535). Пилули — древняя лекарственная форма, характеризующаяся в классическом варианте сложной технологией изготовления. Однако в настоящее время вместо ручного способа приготовления пилуль из специальных пластичных масс предложены принципиально иные методы (например, метод падающей капли), вновь расширившие области применения этой лекарственной формы.

Твердые лекарственные формы. Наиболее распространенными твердыми лекарственными формами являются таблетки.

Таблетки (Tabulettae) — твердая дозированная лекарственная форма, получаемая прессованием или формованием медикаментов (ГФХ, статья № 654). Различают прессованные таблетки (собственно таблетки) и тритurationsные таблетки. Особо крупные таблетки (диаметром более 25 мм) называют **брикетами**.

В настоящее время в нашей стране на долю таблеток приходится около 40% всех лекарств, отпускаемых из аптек. В зависимости от назначения и способа применения таблетированные препараты делятся на ряд групп.

1. Таблетки, используемые для приготовления дезинфицирующих растворов (таблетки ртути дихлорида, пантоцида и т. д.).
 2. Таблетки для приготовления инъекций (таблетки дипина, натрия хлорида и т. д.).
 3. Таблетки, применяемые для имплантации (таблетки теурама и т. д.).
 4. Таблетки, применяемые перорально, высвобождающие лекарственные вещества в желудочно-кишечном тракте (норсульфазол и т. д.).
 5. Шипучие таблетки для приготовления растворов лекарственных веществ (в педиатрии, для ингаляций и т. д.).
 6. Подъязычные таблетки (таблетки с гормонами и т. д.).
 7. Сладкие таблетки (применяют в педиатрии).
 8. Таблетки, используемые для приготовления спринцеваний и полосканий.
 9. Прессованные уретральные и вагинальные таблетки и т. д.
- Особой разновидностью являются таблетки, покрытые обо-

лочками; многослойные таблетки; каркасные таблетки, обеспечивающие заданную скорость высвобождения действующих веществ на определенном этапе пищеварительного тракта.

Драже (Dragée) — твердая дозированная лекарственная форма для внутреннего применения, получаемая путем многократного наплавления лекарственных и вспомогательных веществ на сахарные гранулы (ГФХ, статья № 235). С современной точки зрения, драже не могут считаться рациональной лекарственной формой, способной конкурировать с таблетками, покрытыми оболочками. Сложность, трудоемкость процесса дражирования, необходимость обязательного увлажнения лекарственных веществ и т. д. значительно снижают ценность данной лекарственной формы, впервые включенной в нашей стране в Фармакопею X издания.

Порошки (Pulveres) — твердая лекарственная форма для внутреннего и наружного применения, обладающая свойством сыпучести (ГФХ, статья № 565). Эта лекарственная форма является обычной экстемпоральной формой отпуска лекарств по рецептам врачей. Преимущества порошков как лекарственной формы — простота изготовления и отпуска и более быстрое всасывание по сравнению с таблетированными формами препаратов.

Сборы лекарственных (Species) представляют собой смеси нескольких видов измельченного, реже цельного растительного лекарственного сырья, иногда с примесью солей, эфирных масел и пр. (ГФХ, статья № 628).

К твердым лекарственным формам следует отнести разнообразные капсулированные препараты: лекарства в желатиновых капсулах и капсулах из других полимерных материалов, микрокапсулы, сиансулы и другие соответствующие лекарственные формы, производимые, как правило, в заводских условиях, а также многообразные по композиции и применению гранулированные препараты.

Газообразные лекарственные формы. Из этой группы наибольшее значение имеют аэрозоли, особенно аэрозольные упаковки, в которых лекарственное вещество диспергировано в пропелленте (или смеси пропеллента с подходящими растворителями). Аэрозоли могут применяться с целью общего резорбтивного действия и локального воздействия на патологические поверхности.

Распылительные аэрозоли, как правило, используются с целью общего действия. В этом виде аэрозолей лекарственные вещества характеризуются самой высокой степенью измельчения.

Душирующие аэрозоли с величиной частиц лекарственных веществ до 200 мкм широко используют для санации верхних дыхательных путей, лечения кожных заболеваний и поражений слизистых оболочек прямой кишки и т. д. **Пенные**

аэрозоли, как правило, содержат значительные количества поверхностно-активных веществ, образующих обильную пену.

В качестве пропеллентов в аэрозолях обычно применяют хлорфторпроизводные углеводородов, углекислоту, азот, воздух.

Классификация лекарственных форм по их агрегатному состоянию является чрезвычайно простой и удобной в практике фармацевта и врача.

В зависимости от путей введения различают:

пероральные лекарственные формы (растворы, суспензии, эмульсии, настои, отвары, порошки, таблетки, драже, пилюли, гранулы, капсулы, микрокапсулы);

инъекционные лекарственные формы (растворы, суспензии, эмульсии, порошки, таблетки, капсулы);

ингаляционные лекарственные формы (газы, пары, аэрозоли);

сублингвальные лекарственные формы (порошки, таблетки, растворы, пилюли, жевательные резинки);

перкутанные лекарственные формы (мази, растворы, линименты, пасты, аэрозоли);

ректальные лекарственные формы (суппозитории, мази, капсулы, аэрозоли, растворы, суспензии, эмульсии).

Способ введения лекарств через рот (пероральный) для большой группы препаратов является основным; при достаточно обоснованном выборе лекарственной формы он дает вполне удовлетворительные результаты. Основными преимуществами этого способа являются: естественность введения препарата в организм, удобство и достаточная точность дозирования. Однако при всей простоте пероральный путь введения не лишен весьма существенных недостатков: трудность (подчас невозможность) применения этого способа, например в педиатрии и при бессознательном состоянии больного; влияние вкуса, запаха, цвета лекарства; неэффективность назначения большого числа препаратов (многие антибиотики, ферменты, гормоны и т. д.); влияние пищеварительных ферментов и составных частей пищи на лекарственные вещества; зависимость скорости всасывания от наполнения пищеварительного тракта и т. д. Особенно серьезные трудности встречает пероральный способ назначения в случае поражения печени и других органов пищеварительного тракта, нарушения процессов глотания и заболеваний сердечно-сосудистой системы с явлениями застоя и т. д.

Инъекционный путь введения лекарственных веществ, получивший широчайшее распространение в медицинской практике, имеет не только замечательные достоинства (быстрота наступления эффекта, отсутствие на пути всасывания препаратов достаточно эффективных ферментных систем, инактивирующих лекарственные вещества, возможность регулировать содержание препарата в кровеносных сосудах и т. д.), но и

весьма серьезные недостатки (наличие травматического момента, возможность внесения инфекции, особенно вирусного гепатита, необходимость специально обученного персонала, сложность изготовления и хранения инъекционных лекарственных форм, повреждение нервно-мышечного аппарата, особенно у детей, повреждение эндотелия кровеносных сосудов и т. д.).

Ингаляционный способ введения лекарств в виде аэрозолей получил в последние два десятилетия значительное распространение. Этому способствовали появление аэрозольных упаковок с эффективными выталкивающими жидкостями (пропеллентами) и доказанность быстрого всасывания аэрозольных препаратов слизистыми оболочками воздухоносных полостей. При этом способе назначения может быть достигнуто как местное, так и общее действие препарата, причем эффект всасывания установлен и для носовой полости. Ингаляционные лекарственные формы могут быть применены вместо инъекций при проведении некоторых прививочных мероприятий с целью выработки иммунитета. Однако и этот способ введения лекарств не свободен от недостатков. Основными из них являются опасность прямого воздействия препарата на слизистые оболочки дыхательных путей, значительные потери лекарственного вещества в окружающую среду, а также отсутствие в фармацевтической практике до сих пор физиологически и фармакологически индифферентных пропеллентов.

Сублингвальный (подъязычный) способ характеризуется, как и ингаляционный и инъекционный, поступлением лекарственных веществ через слизистую оболочку полости рта непосредственно в кровяное русло, минуя порталную систему печени, а следовательно, позволяет назначать лабильные, легко гидролизующиеся препараты.

В настоящее время сублингвальный способ с успехом применяется для введения в организм препаратов — гормонов, спазмолитиков, некоторых антибиотиков и т. д. Однако ограниченная поверхность всасывания не позволяет достаточно широко рекомендовать этот способ назначения лекарств.

Перкутанный способ введения лекарства, т. е. назначение лекарств через неповрежденную кожу, используется только в крайних случаях из-за практической непроницаемости ее в отношении большинства лекарственных веществ. Однако имеется большая группа химических соединений и среди них весьма ядовитых, обладающих способностью, как правило, растворяться в кожной смазке и легко всасываться, вызывая тяжелые отравления. К таким соединениям относятся фосфор, фенол, салициловая кислота, ртуть, некоторые ее соли и т. д. Однако путем применения ускорителей всасывания — поверхностно-активных веществ — солюбилизаторов, а также специальных обработок кожи (горячие компрессы, припарки) нередко удается ввести через неповрежденную кожу достаточные для лечебного

воздействия дозы лекарственных веществ. После открытия в 1964 г. явления резкого усиления всасывания кожными покровами различных лекарственных веществ в присутствии диметилсульфоксида (ДМСО) перкутанный способ введения лекарств в организм приобрел большую значимость. Получен ряд лекарственных форм для перкутанного назначения препаратов некоторых гормонов, витаминов, ферментов, антибиотиков.

Однако перкутанный путь введения используется практически для локального (местного) воздействия на патологический процесс.

Ректальный (через прямую кишку) путь введения лекарственных веществ характеризуется быстротой всасывания препаратов в прямой кишке, простотой назначения, возможностью применения лекарственных веществ, разрушаемых пищеварительными соками, поступлением большей части абсорбированного препарата непосредственно в большой круг кровообращения и т. д. Особенно перспективно использование ректальных лекарственных форм в педиатрии, психиатрии, а также при токсикозах беременности, заболеваниях желудочно-кишечного тракта, поражениях сердечно-сосудистой системы и т. д.

К недостаткам ректального способа назначения лекарственных веществ можно отнести кажущуюся неэстетичность и возможное раздражение слизистой оболочки прямой кишки компонентами соответствующих лекарственных форм.

Выбор способа назначения лекарственных веществ и соответствующих лекарственных форм является весьма ответственной задачей не только врача, но, с современной научной точки зрения, главным образом фармацевта.

В настоящее время имеется много данных, указывающих на значительную зависимость терапевтической эффективности лекарственных веществ, а также характера и тяжести возможных осложнений от путей введения препаратов в организм.

В принципе лекарственное вещество может поступать в организм через желудочно-кишечный тракт или минуя его, отсюда различают *энтеральное* и *парентеральное* назначение лекарств. Анатомо-физиологические особенности места введения оказывают самое значительное влияние на процессы всасывания и судьбу введенного лекарственного вещества. Например, хотя в случае применения пероральных и ректальных лекарственных форм всасывание действующих ингредиентов осуществляется кишечником (энтеральное введение), фармакокинетические процессы, имеющие место при этом, будут развиваться далеко не идентично. Поэтому логичнее разделять лекарственные формы в зависимости от анатомического участка приложения лекарств. Названные классификации являются наиболее старыми в фармации, но их придерживаются до настоящего времени.

Существуют и другие классификации лекарственных форм.

В практической деятельности большое распространение получило также деление лекарственных форм на лекарственные формы *общего действия*, к которым относят пероральные, сублингвальные и инъекционные лекарственные формы, а также некоторые виды аэрозолей, перкутанных и ректальных лекарственных форм, и лекарственные формы *местного действия* — перкутанные и некоторые виды ректальных форм и аэрозолей. Всегда следует помнить об условности такого деления, так как во всех случаях назначения лекарств имеет место процесс абсорбции лекарственных веществ, способных в зависимости от концентрации всосавшегося количества оказывать преимущественно общее или локальное (местное) действие.

Наиболее естественная классификация лекарственных форм может быть разработана только на основе биофармацевтического анализа, учитывающего как физико-химические свойства лекарственных форм, особенности методов их изготовления, так и их биологическую функцию.

ОСНОВНЫЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ

К технологическим операциям, наиболее часто применяемым в аптечной практике, относятся измельчение, просеивание, растворение, процеживание и фильтрование, извлечение. Помимо производственной функции, эти процессы фармацевтической технологии в значительной степени предопределяют лечебное действие изготовленных в аптеке лекарств.

Измельчение. Процесс уменьшения размера частиц материала, приводящий к увеличению удельной поверхности измельчаемого вещества, называется измельчением, или дроблением. В фармацевтической технологии процесс измельчения применяется в следующих случаях:

1) при получении товарного продукта — порошки, сборы, присыпки; 2) для обеспечения проведения основного процесса (экстракции, растворения, грануляции). В этом случае измельчение является вспомогательным процессом.

При практическом осуществлении процесса измельчения необходимо знать, до какой степени следует измельчать лекарственное вещество.

Степень измельчения называют отношением размера наиболее крупных кусков измельченного материала до измельчения к размерам наиболее крупных кусков материала после измельчения:

$$i = \frac{d_n}{d_k},$$

где d_n — размер куска материала до измельчения; d_k — размер куска материала после измельчения.

В зависимости от величины степени измельчения i различают следующие виды измельчения (дробления):

крупное 2—6
среднее 6—10
мелкое 10—50
тонкое 50—100
сверхтонкое 100—10 000 (1—100 нм)

Сверхтонкое измельчение приводит к получению коллоидных частиц. Выбор машины для измельчения определяется по ГФХ (статья № 857) свойствами измельчаемых веществ и требуемой степенью измельчения.

В фармацевтической практике приходится иметь дело с двумя группами веществ:

1) аморфными — переохлажденные жидкости — стекло, смолы, полимеры (их иногда выделяют в особую группу твердых веществ);

2) твердыми кристаллическими.

Аморфные вещества (amorphus — бесформенный) характеризуются изотропией свойств, т. е. физические свойства данного вещества (упругость, теплопроводность, прочность и др.) распространяются одинаково по всем направлениям. Это означает, что при измельчении аморфное тело будет распадаться по самым разнообразным непредвиденным направлениям (неправильный излом). Если аморфное тело охладить, то оно будет образовывать ложнокристаллическую структуру и станет более хрупким. Измельчать его будет легче.

Вообще силы сцепления между элементарными частицами аморфных тел невелики и аморфные вещества легко измельчаются (смолы, полимеры, аморфный кремний, вольфрам и т. д.).

Кристаллические вещества характеризуются наличием кристаллической структуры. Кристаллы этой структуры могут быть самыми разнообразными по форме (в настоящее время различают 14 кристаллографических типов решеток). По характеру взаимодействия между частицами могут быть атомные, ионные и молекулярные решетки.

Кристаллические тела в отличие от аморфных отличаются анизотропией свойств — физические свойства кристалла неодинаковы по различным направлениям. Прежде всего это относится к механической прочности кристалла: кристаллы легче всего раскалываются по определенным плоскостям.

Цель измельчения кристаллических веществ заключается в разрушении кристаллической решетки, переводе тела в мелкодисперсное состояние.

Для того чтобы быстро и с наименьшими затратами энергии провести измельчение кристаллических тел, необходимо знать строение и тип кристаллической решетки измельчаемого вещества.

К задачам измельчения относятся: 1) уменьшение расстояния между элементарными частицами и увеличение удельной поверхности вещества; 2) получение веществ с несколько из-

менными свойствами, в том числе и физико-химическими. Измельченные вещества лучше растворяются, быстрее и полнее участвуют в химических реакциях и т. д. Это объясняется как увеличением удельной поверхности вещества, так и обнажением большого числа чистых поверхностей и образованием свободных радикалов. Например, при измельчении силикагеля происходит разрыв связей по поверхности кристаллов, обнажаются чистые поверхности, увеличивается удельная поверхность, что приводит к увеличению адсорбционной способности.

Различают два основных вида измельчения в зависимости от характера прилагаемой силы и свойств тела: 1) объемное дробление; 2) поверхностное дробление.

Объемное дробление. Сила при этом типе измельчения, вызывающая разрушение тела, приложена перпендикулярно к дробимому телу. Различают следующие виды объемного дробления: раздавливание, раскалывание, стесненный и свободный удары. Процесс объемного дробления складывается из нескольких стадий: 1) стадии упругой деформации; 2) стадии пластичной деформации; 3) собственно дробления.

На стадии упругой деформации тело под влиянием приложенной силы подвергается деформации сжатия (т. е. сближения элементарных частиц по горизонтали и вертикали), при этом размеры тела уменьшаются. При сближении элементарных частиц возрастают силы упругости, возникающие вследствие увеличения силы взаимного отталкивания. Эти силы упругости, противодействуя силам деформации, подчиняются закону Гука, согласно которому напряжение деформированного тела пропорционально относительной деформации. Из этого закона следует, что чем больше деформация, тем больше напряжение тела.

Если на этой стадии дальнейшее приложение сил прекратить, то сжатое тело приобретает первоначальную форму (отсюда понятие — обратимая, упругая деформация). Тело возвращается к первоначальной форме потому, что действие сил упругости направлено на восстановление его первоначальной формы.

При несколько больших напряжениях, превышающих предел упругости, тело теряет упругие свойства и начинает деформироваться (каждому телу присущ определенный предел упругости). Начало процесса деформации тела знаменует начало второй стадии измельчения — стадии пластичной деформации. Происходящая на данной стадии потеря упругих свойств телом выражается в изменении его формы. При напряжениях, превышающих предел упругости, возникают так называемые остаточные деформации. Но деформация пластична, и тело еще не разрушается. Если снять приложенную силу, то тело сохранит целостность новой формы. Стадия заканчивается по достижении напряжения, равного пределу прочности тела. Если

продолжать воздействие силы на тело, то оно начинает разрушаться. Наступает последняя стадия процесса измельчения — стадия собственно дробления. Она характеризуется тем, что для данного тела при повышении предела его прочности целостность кристаллической решетки тела нарушается.

В теле (кристаллах) появляются микротрещины по плоскостям спайки в кристалле, т. е. по плоскостям наименьшей прочности, после чего наступает его разрушение.

От прочности тела в огромной степени зависит количество энергии, которое затрачивается на это дробление.

Поверхностное дробление основано на деформации сдвига в случае, когда к телу приложены две силы: 1) перпендикулярно к поверхности тела и 2) тангенциально (по касательной к поверхности тела — параллельно его плоскости).

При таких условиях происходит перекося и срыв тонких пластин (слоев) с поверхности тела (отсюда и термин «поверхностное дробление»). В этом случае стадии измельчения те же, что и при объемном дроблении (упругая и пластичная деформация и собственно дробление). Продукт при таком типе измельчения состоит из более мелких частиц.

В реальных условиях имеет место сочетание поверхностного и объемного дробления — продукт измельчения при этом будет состоять из частиц разного размера (крупных и мелких). Если необходим продукт с частицами определенного размера, то измельченный материал подвергают ситовой классификации, т. е. просеиванию.

Просеивание. В результате дробления в измельченном материале образуются частицы самой разнообразной величины.

Для достаточно точного определения размера этих частиц (а это необходимо для оценки измельченного материала) существуют следующие методы:

1. Воздушная сепарация — разделение частиц в псевдооживленном слое. Более крупные частицы в этом случае располагаются внизу, менее крупные — в центре, мелкие — сверху. В фармацевтической практике этот метод разделения применяется редко.

2. Гидравлическая классификация — разделение частиц по скорости их оседания. Также редко применяют в фармацевтической практике.

3. Ситовая классификация — разделение материала на фракции с помощью сит. Является основным методом работы в фармацевтической технологии.

В результате простого просеивания, т. е. просеивания через одно сито (в дальнейшем мы будем говорить только о просеивании через одно сито), исходный материал делится на две фракции: 1) просев (нижний продукт) — материал, прошедший сквозь сито; 2) отсев (верхний продукт) — материал, не прошедший сквозь сито и оставшийся на сите, т. е. наверху.

Форма отверстий в сите (сетке) может быть круглой, квадратной, прямоугольной (две последние применяются крайне редко).

Форма отверстий сита выбирается в соответствии с природой просеиваемого материала и зависит от способа получения сита.

В зависимости от способа получения различают следующие виды сит: 1) сетчатые, 2) перфорированные (штампованные), 3) колосниковые.

По используемым материалам сетки сита бывают матерчатые и синтетические (тканые, плетеные, вязаные), проволочные (сварные, стержневые, крученые, сборные).

Сетчатые сита представляют собой сетку из матерчатых, проволочных или синтетических нитей (капрон, нейлон, лавсан). Из матерчатых нитей главным образом применяют шелковые (шелковые сита), а в случае использования проволоки — специальные сорта нержавеющей стали и латунь (сплав меди и цинка в равных соотношениях). Образование ситовой поверхности (переплетение) всегда производится в определенном порядке в соответствии с так называемой формулой сита.

Перфорированные (штампованные) сита — это металлические пластины с частыми круглыми или квадратными отверстиями (пробивными). Материалом для изготовления перфорированных сит являются нержавеющая сталь, алюминий, жель. Сита прочные и долговечные. Недостаток металлических сит — невозможность получить мелкие отверстия (наименьший диаметр отверстия металлического сита 0,3 мм).

Колосниковые сита представляют собой сочетания металлических фасонных пластин (стальных или чугунных). Их часто называют колосниковыми решетками. Это очень прочные и тяжелые сита. Производительность их невелика. Применяются редко и только в случае просеивания крупного твердого материала.

Все сита нумеруют в зависимости от величины отверстия и типа материала, из которого они изготовлены.

В ГФХ имеется статья № 857 «Измельчение и просеивание», содержащая номера сит по Государственному стандарту, которые применяются в фармации. Для фармацевтического ситового анализа лекарственного материала используется (по ГФХ) 16 сит с отверстиями размером в свету от 0,1 до 10 мм.

Номер шелкового сита по ГОСТ 4403—67 указывает, какое количество отверстий приходится на 1 см. Номер металлического проволочного сита соответствует размеру стороны отверстия в свету в миллиметрах. Номер пробивных сит с круглыми отверстиями соответствует диаметру отверстий в миллиметрах, умноженному на 10. Полнота просеивания в большой степени зависит от влажности материала. Излишняя влажность вызывает слипание отдельных частиц, забивающих сетки и прили-

пающих к ней. Сухой материал, как правило, просеивается лучше.

Однако если просеиваемый материал слишком сухой, может возникнуть явление электризации. Возникновение электрического заряда при трении различных тел (в данном случае сита и материала) носит название трибоэлектрического эффекта. В результате этого явления может произойти слипание частиц и увеличение их размера, что резко снижает просеиваемость. Кроме того, просеиваемый материал может принять противоположный по сравнению с ситом заряд. В этом случае будет происходить взаимное отталкивание сетки и материала и просеивание резко замедлится. Поэтому при просеивании необходимо каким-то образом снимать возникающие на сите и в материале заряды. Это можно сделать заземлением сита или с помощью радиоактивных изотопов (^{60}Co), которые обладают способностью снимать заряд с материала.

Еще одним неудобством просеивания слишком сухого материала является значительное пылеобразование, которое возникает при трении сухого материала и которое в случае, если сито не закрыто, может привести к большим материальным потерям и загрязнению воздуха. Поэтому просеивание пылящих порошков проводят под тягой, а сито накрывают крышкой.

Процеживание и фильтрование в аптечной практике используют для очистки лекарств от нерастворимых примесей.

Процеживание применяют для удаления сравнительно грубозернистых примесей; фильтрование предполагает более тщательную очистку жидкости, в том числе удаление мелких взвешенных частиц (мутей), делающих раствор не вполне прозрачным.

Фильтрование и процеживание представляют собой процессы пропускания жидкости через различные пористые материалы, дающие возможность относительно свободного протекания раствора, но механически задерживающие нерастворимые примеси, иногда поглощающие их, а также некоторые растворимые вещества (адсорбция).

В аптечной практике для процеживания обычно используют гигроскопическую, по возможности длинноволокнистую, вату, гигроскопическую марлю, вату вместе с марлей, полотно, бязь, редко фланель; в специальных случаях — длинноволокнистый асбест. Весьма интересно изучение новых синтетических волокнистых материалов — ваты из капрона, перлона, лавсана и т. п.

Фильтрование производят при помощи фильтровальной бумаги и стеклянных фильтров.

Для удобного использования фильтрующих материалов одновременно с ними применяют воронки из стекла. По-видимому, в большом числе случаев пригодны также воронки из пластмасс. Наиболее часто применяют простейшие гладкие стеклянные воронки, имеющие при вершине угол 45° и 60° .

Последние обычны при химических лабораторных работах. При наличии узкогорлых флаконов воронки для удобства использования должны иметь достаточно узкую сточную трубку. Кроме того, во избежание боя и попадания в раствор мелких осколков стекла воронки, особенно их сточные трубки, должны быть достаточно толстостенными. Удобны, но, к сожалению, практически не используются воронки с шарообразным вздутием при вершине конуса, служащие для приготовления толстого и крепко держащегося фильтра из ваты.

Иногда рекомендуются, но для аптечной работы совершенно излишни воронки, имеющие угол 60° и редкие рифли или продольные выступы на внутренней поверхности. При аналитических работах эти воронки, предназначенные для фильтрования через гладкие бумажные фильтры, очень удобны и дают большой выигрыш во времени.

Для аптечных работ весьма желательно, но пока еще не вырабатываются промышленностью, стеклянные воронки с невысокими продольными выступами, расположенными снаружи на месте перехода вершины конуса воронки в сточную трубку и служащие для облегчения выхода из склянки воздуха, вытесняемого фильтруемым раствором (пластмассовые воронки этого типа имеются в продаже).

При использовании волокнистых материалов, в частности ваты, небольшой кусочек последней аккуратно подвертывают со всех сторон по направлению к центру с таким расчетом, чтобы получился округлый тампон. Последний подвернутыми краями вниз надевают на кончик стеклянной палочки или на сжатый кончик пинцета и вкладывают в устье воронки. Для надежной фиксации тампона внутреннюю поверхность воронки целесообразно слегка увлажнить.

Процеживание небольших количеств жидкостей через марлю, полотно и другие ткани также производят с помощью воронок, и этот процесс не нуждается в специальных пояснениях. Не следует применять слишком большие куски ткани, так как, не говоря уже о значительных потерях жидкости вследствие впитывания в ткань, углы последней, свисая из воронки вниз, работают наподобие сифона, вызывая значительные потери жидкости.

При процеживании больших количеств жидкостей целесообразно использовать специальные держатели, имеющие вид квадратной, обычно деревянной, рамки с вертикально укрепленными по углам односторонними остриями, на которых укрепляют углы куска ткани. Удобны тенакулы, имеющие вид раздвижных рамок и позволяющие поддерживать колаторки различной величины. Тенакулу вместе с укрепленной колаторкой помещают на чашку, таз, кастрюлю, широкое горло банки или на специальный четырехногий штатив, поставленный над приемным сосудом.

При процеживании сквозь ватно-марлевые колаторки используют воронки, на которых расправлен кусок марли, сложенный вдвое в виде квадрата; между его слоями уложен равновеликий или меньший тонкий кусочек ваты.

Фильтрование сквозь фильтровальную бумагу производят при помощи гладких или складчатых фильтров, вложенных в воронку. Гладкие фильтры представляют собой круглый кусок фильтровальной бумаги, сложенный вчетверо по двум взаимно перекрещивающимся складкам. Одну из сторон получившегося равнобокового сектора круга оттягивают в виде кармана и вкладывают в воронку с углом 60° . Гладкие фильтры приспособлены для аналитических работ; в обычных воронках они работают медленно и для аптечных работ неудобны.

Плоенные (складчатые) фильтры имеют вид круга, сложенного в 16—32 складки в виде гармоник. Кончик такого фильтра укрепляют при помощи ватного колпачка и вкладывают возможно глубже в воронку. Расправленный фильтр опирается на стенки воронки своими ребристыми выступами. Верхний край фильтра должен располагаться несколько ниже края воронки. Не следует делать излишне острых фильтров: их носик при налипании в них жидкости очень легко прорывается.

Подготовленные фильтры перед использованием следует переворачивать наружной стороной внутрь и предварительно промывать чистым растворителем или в отдельных случаях раствором, предназначенным для фильтрования. Это промывание необходимо для удаления с наружной стороны фильтра волосков материала, из которого он сделан. В противном случае раствор неизбежно подвергается вторичному загрязнению. Нужно запомнить правило: не сливать промывную жидкость из воронки в отпускную склянку. Волоски, попадающие внутрь последней, удаляются подчас с очень большим трудом. Во избежание напрасной потери времени для полоскания отпускной склянки следует употреблять лишь последнюю, обычно третью, а при получении инъекционных растворов — даже пятую порцию промывной жидкости.

Воронку с промытым фильтром укрепляют в кольце специального штатива или вставляют непосредственно в отпускную склянку. В последнем случае между внутренней стенкой горлышка склянки и сточной трубки воронки необходимо устраивать прокладку из вчетверо сложенной и перегнутой под прямым углом узкой полоски пергамента, целлофана или плотной бумаги для свободного выпуска воздуха из отпускной склянки. Кроме того, необходимо следить, чтобы выпускной кончик воронки располагался ниже внутреннего отверстия горла склянки. В противном случае неизбежно выбрасывание постепенно сжимающегося воздуха из склянки, наполняющейся фильтратом, внутрь воронки с одновременным выталкиванием ватного фильтра или прекращением фильтрации.

Качество фильтрации, т. е. полнота удаления суспендированных примесей, зависит от плотности фильтра, или, точнее, от поперечника фильтровальных капилляров, а также их длины и извилистости. При применении более толстой и плотной фильтровальной бумаги, а также при утолщении и особенно при уплотнении ватных тампонов качество фильтрации возрастает. Скорость фильтрования при этом уменьшается. По закону Пуазейля скорость фильтрации определяется соотношением:

$$S = \frac{V}{t} = \frac{\pi r^4 \cdot P \cdot F \cdot N}{8\eta \cdot l},$$

где S — скорость фильтрования; V — объем фильтрата; t — время фильтрования; r — радиус сечения фильтрующих капилляров; P — давление фильтрации, т. е. разница давлений по обе стороны фильтра; F — поверхность фильтра; N — число капилляров на единицу фильтрующей поверхности; η — вязкость жидкости; l — средняя длина капилляров.

Используя процеживание, особенно фильтрование, необходимо твердо помнить о том, что фильтровальные материалы нельзя уподоблять ситам, отделяющим частицы, поперечник которых превышает поперечник отверстий сита. Необходимо учитывать, что некоторые фильтровальные материалы, в том числе фильтровальная бумага, являются адсорбентами ионообменного типа.

Обычная фильтровальная бумага содержит в своем составе ряд зольных примесей, в том числе соли трехвалентного железа. Эта примесь часто является причиной порчи ряда растворов. Например, растворы натрия салицилата при фильтровании сквозь бумагу часто розовеют, растворы танина темнеют, растворы адреналина и многих других фенольных соединений окисляются, теряя свое фармакологическое действие. При необходимости фильтрования таких растворов обязательно применение стеклянных или бумажных фильтров из беззольной бумаги.

Применение фильтровальных материалов, способных легко окисляться, нецелесообразно при фильтровании растворов сильных окислителей (KMnO_4 , AgNO_3 , CrO_3).

Предварительное многократное промывание бумажных фильтров и ваты горячей водой, удаляющей большинство легко окисляющихся примесей, значительно увеличивает устойчивость названных материалов к действию перечисленных окислителей.

При фильтровании водных растворов едких щелочей, имеющих концентрацию менее 20%, не следует пользоваться фильтрующими материалами, содержащими клетчатку, например фильтровальной бумагой. Под воздействием этих растворов клетчатка сильно набухает и становится студенистой. При этом фильтрование прекращается, а бумажные фильтры, как

правило, прорываются. Водные растворы едких щелочей крепче 20%, а также их спиртовые растворы хорошо фильтруются сквозь бумагу, которая становится при этом полупрозрачной.

Для фильтрования растворов окислителей и щелочей, а также концентрированных кислот в случае необходимости может быть использован хорошо промытый соляной кислотой и водой, а затем прокаленный длинноволокнистый асбест. Для удобства его применения целесообразно в обычную стеклянную воронку вкладывать сначала круглую перфорированную фильтровальную пластинку из фарфора.

В фармацевтической практике при изготовлении жидких лекарственных или при очистке их ингредиентов никогда не следует применять стеклянной ваты. Она дает значительное количество очень тонких, малозаметных, но тем не менее очень опасных стеклянных обломков в виде игл.

Для модернизации операций процеживания и фильтрования, а также для сокращения значительного расхода фильтровальных материалов рекомендуется применять стеклянные фильтры.

Стеклянные фильтры представляют собой пористую пластинку, получаемую спеканием при высокой температуре стеклянного порошка, содержащего зерна определенной одинаковой величины. Пористые стеклянные пластинки впаивают в стеклянные воронки или другие обоймы, имеющие различную форму.

Для фармацевтической практики наиболее удобны фильтры в форме воронок Бюхнера, имеющие верхнюю часть в форме цилиндра разной ширины и высоты. Вследствие меньшей площади фильтрующей поверхности и связанной с этим меньшей скоростью фильтрования (см. формулу на с. 54) обычные конические воронки менее целесообразны.

Стеклянные фильтры, соответственно средней величине поперечника пор фильтрующих пластинок, выпускаются в настоящее время под пятью номерами (табл. 4). Фильтр № 5 в аптечной работе не применяется. Фильтр № 1 заменяет процеживание сквозь вату, фильтр № 2 — обычную фильтровальную бумагу, фильтр № 3 обеспечивает очистку раствора, равноценную фильтрованию сквозь плотную фильтровальную бумагу, фильтр № 4 — сквозь очень плотную.

Фильтры № 3 и 4, особенно последний, быстро загрязняются. Очистку стеклянных фильтров производят промыванием водой под небольшим давлением; вполне достаточно давление в водопроводной сети. Воду подводят к фильтровальной пластинке со стороны сточной трубки фильтра при помощи резинового шланга. Для удаления плохо отмывающихся органических загрязнений стеклянные фильтры очищают теплой хромовой смесью или свежеприготовленной смесью концентрированной соляной кислоты с калия перманганатом (держат под тягой!).

Таблица 4

Фильтры, используемые в практической работе фармацевта

Особенности фильтра	Номер фильтра			
	1	2	3	4
Средний поперечник пор, мкм	90—150	40—90	20—40	10—20
Условия филтра- ции	Фильтрование идет легко, под давлением соб- ственной массы жидкости	Фильтрование идет медленно, целесообразно слабое отсасы- вание	Необходимо отсасывание	Необходимо разрежение не менее 200 мм рт. ст.
Качество филтра- ции	Удаляются ча- стицы, разли- чимые невоору- женным глазом	Удаляются обыкновенные взвеси	Удаляются обычные мути	Удаляются тонкие мути

Извлечение. Под извлечением понимают процесс перехода лекарственных веществ из лекарственного растительного или иного сырья в вытяжку, приготовленную с помощью воды или спирта.

В настоящее время получение спиртовых вытяжек (извлечений), требующее больших затрат времени, полностью перенесено в фармацевтическую промышленность. На долю аптеки осталось приготовление лишь водных извлечений, которые могут быть получены примерно в течение часа, что делает исполнение выписанного на извлечение рецепта весьма быстрым.

Термин «извлечение» применяется не только для обозначения технологического процесса приготовления вытяжки; извлечением называют и жидкость, полученную в его результате, хотя более рационально было бы назвать ее вытяжкой.

Водные извлечения являются давно применяющимися лекарствами. Они не требуют ни сложной аппаратуры, ни дорогостоящих извлекателей. Эти обстоятельства не в последнюю очередь явились причиной того, что извлечения, появившиеся еще до Галена, сохранили определенное значение и в настоящее время. Водные извлечения служат как для наружного, так и для внутреннего применения.

Некоторые извлечения, согласно указаниям ГФХ, могут быть приготовлены путем растворения в воде соответствующих экстрактов.

В качестве исходных материалов для изготовления водных извлечений используют различные надземные и подземные части лекарственных растений (листья, цветки, кору и корневища, траву и т. п.).

С фармацевтической точки зрения, состав растительных материалов условно разграничивают на два типа компонентов: действующие и сопутствующие вещества.

К категории действующих веществ относятся разнообразные соединения, обладающие выраженной фармакологической активностью и представляющие интерес для лечебных целей. Действующими веществами лекарственных растений могут быть многие алкалоиды, дубильные вещества, витамины, эфирные масла и другие, как правило, сложные органические соединения.

Сопутствующими веществами называются естественные спутники действующих веществ, играющие в организмах лекарственных растений несомненно важную биологическую роль, но не представляющие самостоятельного интереса с терапевтической точки зрения. Часть сопутствующих веществ (например, белки, сахара, крахмал) представляют собой соединения, лишенные выраженного фармакологического действия. Другие характеризуются заметным, подчас даже сильным нежелательным, например раздражающим, действием. Некоторые сопутствующие вещества усиливают всасывание действующих веществ из желудочно-кишечного тракта (сапонины) и за этот счет усиливают действие последних; другие, наоборот, замедляют всасывание и нередко обеспечивают эффект дюрантного (продленного) действия (дубильные вещества); ряд сопутствующих веществ обладает обволакивающим свойством и ослабляет местное раздражающее действие (слизи, камеди). Сопутствующие вещества, не принимающие существенного участия в ценном терапевтическом воздействии, которым характеризуется данный растительный объект, часто называют «балластными» веществами (клетчатка, жиры, воски, стерины, крахмал, протеины и т. п.). Однако отнесение того или иного соединения к категории балластных веществ весьма условно.

Многочисленные компоненты лекарственного растительного сырья отличаются весьма различной растворимостью, которая определяет химический состав растительных вытяжек. Компоненты исходного материала, переходящие в раствор при действии того или иного растворителя, носят общее название экстрактивных веществ.

По физико-химической природе водные вытяжки из растительных материалов представляют собой многокомпонентные истинные растворы низко- и высокомолекулярных соединений. Очень часто эти растворы содержат коллоидные компоненты (обычно коллоидные электролиты) и, как правило, небольшое количество водонерастворимых (суспендированных и эмульгированных) примесей.

Состав водных вытяжек зависит не только от состава исходных материалов, но и от температуры, при которой их получали.

При обработке растительных материалов холодной водой в состав получаемой вытяжки переходят белки, сахара, слизи, камеди, некоторые пектиновые вещества, многие органические кислоты, растворимые соли металлов и органических оснований, в том числе алкалоидов, многие гликозиды, дубильные вещества, пигменты, следы эфирного масла.

Вытяжки, приготовленные с помощью холодной воды, характеризуются значительным содержанием различных ферментов, приводящих к быстрому изменению многих компонентов извлечения. Особенно недолговечными в этих условиях являются соединения, имеющие гликозидную природу, и многочисленные вещества, обладающие характером фенолов, особенно многоатомных.

При получении водных вытяжек из растительных материалов на холоду сумма экстрактивных веществ освобождается от клетчатки, лигнина, гемицеллюлозы, крахмала, жиров, воскообразных и смолоподобных веществ, стеринов, хлорофилла и других компонентов сырья, нерастворимых в холодной воде.

Вытяжки, получаемые из растительных материалов путем недолговременной обработки горячей водой, отличаются отсутствием белков и ферментов, денатурирующихся при высокой температуре в присутствии воды. Большинство водорастворимых веществ извлекается горячей водой с большой полнотой. Особенно это относится к эфирным маслам, высокомолекулярным дубильным веществам (часто выпадающим в осадок при охлаждении горячей вытяжки) и пектинам. В вытяжки, приготовленные на горячей воде, переходит в виде клейстера крахмал, содержащийся в растительных материалах.

При долговременной обработке растительных материалов водой при температуре, близкой к кипению, получают сильно видоизмененные вытяжки. В этих случаях остаются неизменными лишь термостабильные составные части растительных материалов.

При длительном кипячении с водой ферменты денатурируются, белки подвергаются свертыванию и выпаданию в осадок. Некоагулирующие белки подвергаются более или менее глубокому гидролитическому расщеплению.

Соединения, имеющие сложноэфирную природу, и большинство гликозидов при долговременной обработке кипящей или почти кипящей водой подвергаются гидролизу. Многие высокомолекулярные вещества деполимеризуются. Крахмалы не только клейстеризуются, но в большей или меньшей степени декстринизируются и осахариваются, особенно в кислых средах.

В длительно нагреваемой вытяжке происходят многочисленные окислительные реакции, сопровождающиеся образованием темноокрашенных соединений. Летучие вещества подвергаются улетучиванию. Потери обычно тем больше, чем более

долговременной была тепловая обработка извлечения и чем выше была температура.

Краткие теоретические основы извлечения. В аптечных условиях исходным материалом при извлечении, как правило, являются высушенные и измельченные части, органы или ткани различных лекарственных растений — травы, корни, корневища, клубни, кора, цветки, плоды и т. д.

Особенностями исходных материалов, применяемых для получения большинства вытяжек, являются клеточная структура и характерный для биологических объектов сложный состав, состоящий из ряда растворимых и нерастворимых компонентов.

По сравнению с обычным растворением, отличающимся полным и, как правило, беспрепятственным переходом исходного вещества в раствор, извлечение является более сложным процессом. На первый взгляд оно характеризуется тем, что взятый исходный материал никогда не переходит в раствор полностью. В вытяжку переходит обычно лишь часть экстрактивных веществ, растворимых в данном растворителе. Основная масса исходного материала остается в виде нерастворимого остатка и в большинстве случаев отбрасывается.

Как технологический процесс извлечение сырья, имеющего клеточную структуру, осложняется тем, что растворимые компоненты исходного материала помещаются внутри замкнутых клеточных полостей. При приготовлении вытяжки растворитель должен сначала проникнуть внутрь клеток, а затем впоследствии образовавшийся раствор должен выйти из них наружу. Кроме того, часть растворимых компонентов исходного клеточного материала может оказаться недоступной для действия растворителя вследствие образования адсорбционных соединений с различными нерастворимыми микроструктурами, находящимися внутри клетки. Соответственно сказанному, жидкость, применяемая для получения полноценной вытяжки, должна обладать способностью не только растворять ценные вещества, но в случае необходимости и десорбировать их и выносить образовавшийся раствор за пределы клеточных полостей. В связи с указанной своеобразной технологической ролью, отводимой применяющейся жидкости, последнюю часто называют экстрагент, или извлекатель.

Высушенные растительные материалы богаты гидрофильными компонентами, поэтому они гигроскопичны, хорошо смачиваются водой и в значительном количестве поглощают воду за счет набухания. Губчатая микроструктура и наличие большого количества тонких и тончайших трубок (сосудов) обуславливают капиллярные свойства большинства растительных материалов. При обливании их водой жидкость под воздействием капиллярных сил активно всасывается растительными тканями и через систему сосудов межклеточного пространства и пор

в клеточных стенках проникает внутрь клеток и наполняет их полости.

После пропитывания материала водой внутри клеток происходят процессы набухания ограниченно набухающих соединений (клетчатка, гемицеллюлоза, крахмал, пектины) и растворение многочисленных неограниченно набухающих и растворимых компонентов протоплазмы и клеточного сока.

В результате растворения, неограниченного набухания и десорбции экстрактивных веществ клеточные полости спустя некоторое время наполняются концентрированным раствором — «первичным соком».

Высокая концентрация первичного сока, находящегося внутри клеточных полостей материала, создает значительное осмотическое давление. Последнее в свою очередь является причиной диффузионного обмена между содержимым клеток и окружающей жидкостью, обладающей меньшим осмотическим давлением. Диффузионный обмен вначале протекает весьма интенсивно, но по мере выравнивания концентраций растворенных веществ по обе стороны клеточных мембран постепенно затухает. Скорость диффузии различных веществ весьма различна: низкомолекулярные вещества диффундируют с большей, а высокомолекулярные — с меньшей скоростью. Наименьшей диффузионной способностью отличаются коллоидные компоненты растительных материалов.

Диффузионный обмен, или массопередача, является процессом спонтанным (самопроизвольным). В этом сложном физико-химическом процессе различают два принципиально различных механизма переноса вещества: 1) диффузию молекулярную и 2) диффузию конвективную.

Молекулярная диффузия осуществляется за счет собственного теплового движения молекул (броуновского движения). Основная особенность процесса молекулярной диффузии — взаимная неподвижность фаз (в данном случае растительного материала и экстрагента). Протекая в неподвижных фазах, молекулярная диффузия является медленным процессом.

Конвективная диффузия в отличие от молекулярной обусловлена движением фаз в результате встряхивания, перемешивания, изменения температуры и других внешних воздействий. В жидкой или газообразной среде — это основной вид диффузии, осуществляемой за счет перемещающихся внутри данной фазы конвективных потоков, несущих диффундирующее вещество. Его перенос осуществляется вследствие перемещения отдельных весьма малых (элементарных) объемов жидкой или газообразной фазы, причем вещества внутри этих элементарных объемов переносятся посредством молекулярной диффузии, характерной для неподвижной фазы, которой и является элементарный объем жидкости или газа.

Конвективная диффузия — процесс более быстрый, чем диффузия молекулярная: ее скорость в 10—12 раз выше.

Диффузионный обмен продолжается до тех пор, пока концентрации растворов, находящихся внутри и снаружи клеточных полостей, не станут одинаковыми. Выравнивание концентраций приводит к подвижному равновесному состоянию, которое характеризуется одинаковой скоростью диффузии растворенных веществ в ту и в другую сторону. Наступающее диффузионное равновесие означает окончание процесса экстракции.

По окончании экстракции и сливания образовавшейся вытяжки извлеченный растительный материал остается пропитанным вытяжкой. Количество впитанной жидкости достигает 100—150% от массы растительного материала. Само собой разумеется, что вместе с извлечением, впитанным в растительный материал, в последнем остается часть экстрактивных, в том числе действующих, веществ, составляющих предмет и цель технологической обработки. Поэтому вытяжка, полученная сливанием жидкости с извлеченного материала без дальнейшей обработки, всегда содержит экстрактивных веществ меньше, чем соответственное количество исходного растительного материала.

Потери экстрактивных веществ, вызванные впитыванием вытяжки в извлеченный растительный материал, часто называют потерями на диффузии. На практике их уменьшения обычно достигают путем возможно сильного выжимания извлеченного растительного материала при помощи разнообразных приспособлений. Выжатую жидкость присоединяют к ранее слитой вытяжке.

Влияние свойств растительного материала. Состав вытяжек и полнота извлечения растительных материалов при их обработке водой в значительной степени зависят от степени измельченности исходного сырья.

Рыхлые материалы, содержащие большое количество межклеточных пространств и состоящие из тонкостенных паренхиматозных клеток, легко проницаемы для воды и представляют собой относительно небольшие препятствия для извлечения их содержимого. Этими особенностями отличаются многие цветы, листья, травы.

Материалы, имеющие плотную структуру и состоящие из толстостенных клеток с одревесневшими стенками, экстрагируются более трудно. Во многих случаях клеточная структура составляет серьезное препятствие для экстракции растительных объектов водой. Чем крупнее куски экстрагируемых материалов, тем более длинным и трудным является путь, который при экстракции должны пройти растворитель и образовавшийся в клетках раствор. Однако отсюда нельзя делать вывод о целесообразности возможно тонкого измельчения извлекаемых объектов.

В тонкоизмельченных растительных материалах большое число клеток оказывается разрушенным вследствие повреждения их оболочек. Из вскрытых клеток при обработке их жидкостями механически вымываются не только растворимые, но и нерастворимые вещества: крахмальные зерна, мелкие обрывки тканей, коагулянты белковых тел и т. п. В результате полученное извлечение оказывается загрязненным большим количеством трудно удаляемых мелких и мельчайших хлопьев. Кроме того, тонкоизмельченные материалы с сильно поврежденным целлюлозным скелетом отличаются способностью к набуханию, сопровождающемуся большими потерями жидкости и частым слипанием растительных порошков в плотные ослизняющиеся комки, трудно проникаемые для растворителя.

Во избежание подобных осложнений при экстрагировании клеточных материалов и получения недоброкачественных вытяжек на практике вместо нецелесообразного применения тонкоизмельченных материалов применяют порошки средней крупности с поперечником 5 мм, а в отдельных случаях — даже 10 мм по наибольшему поперечнику.

По предписанию ГФХ (статья № 349), для приготовления *экстемпоральных водных извлечений* семена и плоды измельчают до частиц размером не более 0,5 мм, стебли, кору, корни и корневища — не более 3 мм, листья, цветки и травы — до частиц размером не более 5 мм.

Большинство цветков (ромашка, бузина, коровяк, тысячелистник, мальва, лаванда) экстрагируется измельченными вследствие малых размеров или легкой проницаемости для воды и чрезмерного крошения при изрезывании. Однако цветки подсолнечника, соцветия липы и арники, отличающиеся крупными размерами, должны изрезываться аналогично большинству растительных материалов.

Кора дуба и крушины ломкой достаточно хорошо экстрагируются водой при изрезывании до частиц размером 3—5 мм в поперечнике, тогда как кора гранатника должна превращаться в крупный порошок. Материалы, содержащие экстрагируемые соединения, находящиеся в наружных слоях покровных оболочек (слизь в семенах льна и айвы), экстрагируются в измельченном виде.

Качество получаемых вытяжек в значительной мере зависит не только от степени, но и от способа измельчения растительных материалов. Стебли, кору, листья, цветки, травы, большинство корней и корневищ предпочтительно измельчать путем изрезывания.

Влияние температуры. Скорость диффузионного обмена, а следовательно, и скорость экстрагирования растительных материалов сильно зависят от температуры, при которой производится извлечение. Можно считать, что повышение температуры на 40 °C увеличивает скорость диффузии в 2 раза.

Поэтому экстрагирование при помощи нагретых растворителей является эффективным приемом для интенсификации процесса извлечения, тем более что растворимость многих растворимых компонентов растительных материалов при нагревании увеличивается.

Вытяжки, получаемые с помощью горячей воды, интересны тем, что в них отсутствуют активные ферменты и большая часть белков, коагулирующих при нагревании выше 60 °C. Крахмал, содержащийся в исходных материалах, под воздействием горячей воды клейстеризуется и переходит в состав вытяжки. По сравнению с холодными извлечениями в состав настоев и отваров переходит значительно большее количество пектиновых веществ и других соединений, трудно растворимых, медленно диффундирующих или образующихся в результате гидролиза нерастворимых нативных компонентов исходных материалов. Большими преимуществами вытяжек, приготовленных с помощью горячей воды, являются их относительная стерильность и связанная с этим столь же относительная устойчивость.

Однако в случае извлечения лекарственного растительного материала, содержащего термолабильные вещества, или использования легколетучих экстрагентов повышение температуры недопустимо, так как это приводит к разрушению первых и улетучиванию вторых.

Глава IV

ВЗВЕШИВАНИЕ И ОТМЕРИВАНИЕ В АПТЕЧНОЙ ПРАКТИКЕ

Качество изготавливаемого лекарства зависит от ряда факторов, среди которых немаловажное значение имеет точность дозирования лекарственных и вспомогательных веществ. Дозирование последних в аптечной практике осуществляется двумя способами: взвешиванием и отмериванием.

ВЗВЕШИВАНИЕ

Взвешивание в аптечной практике осуществляется обычно с помощью рычажных весов, которые позволяют измерить массу вещества. Взвешивание на рычажных весах заключается в непосредственном сравнении массы эталона (гири) и массы взвешиваемого тела на равноплечем рычаге (рис. 2).

В аптечной практике для взвешивания с целью непосредственного приготовления лекарства используются весы ручные (ВР), подвесные (аптекарские), весы тарирные на колонке

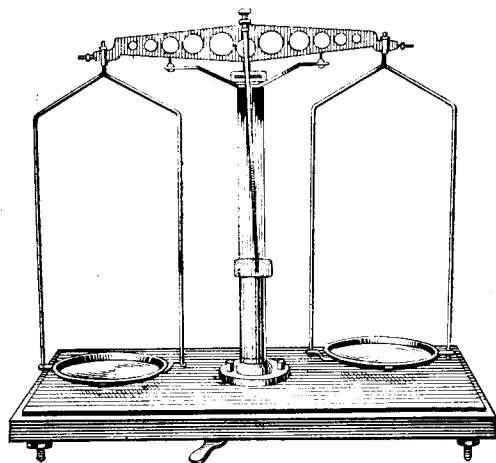


Рис. 5. Весы тарирные на колодке (ВКТ).

по направлению вверх, т. е. от узла к кольцу серьги. Сделав 5—8 оборотов шнура и ровно уложив его витки, закрепляют их новым узлом и, затянув последний, пропускают свободный конец шнура сквозь вспомогательную петлю. Выдернув из-под обвязки за концы вспомогательную петлю, проводят под витки шнура его свободный конец, и потянув за него, выравнивают и уплотняют обвязку.

Таким же образом подвешивают вторую чашку ручных весов.

Весы тарирные (рис. 5) служат для взвешивания сухих, густых и жидких веществ. Выпускаются с наибольшей допустимой нагрузкой 50 г и 1 кг. Тарирными они называются потому, что взвешиванию на них обычно предшествует операция тарирования — уравнивание массы тары с помощью дробы.

Основной частью весов является равноплечее металлическое коромысло с тремя стальными призмами: двумя концевыми грузоприемными и одной средней — опорной. Острие опорной призмы обращено вниз, грузоприемных — вниз. На концах коромысла укреплены два винта с навинчивающимися на них гайками, предназначенными для уравнивания ненагруженных весов.

Опорная призма в рабочем положении опирается на стальную подушку, укрепленную в верхней части колонки весов. На обе грузоподъемные призмы подвешиваются стремена с лежащими на них съемными пластмассовыми или металлическими чашками для взвешивания.

Весы имеют арретир, при поднимании которого призмы отделяются от подушек для предотвращения излишнего истира-

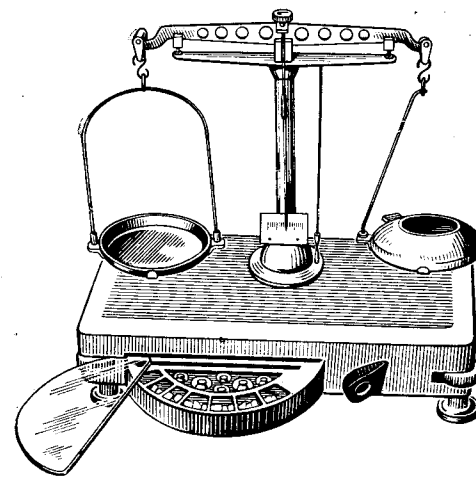


Рис. 6. Весы аптекарские с арретиром.

ния. Для приведения весов в рабочее положение арретир опускают.

Снизу в доску весов, на которой крепится колонка, ввернуты на резьбе два регулировочных винта со стопорными гайками, позволяющие производить установку весов строго в вертикальном положении (по отвесу).

Жидкости взвешивают в склянках, стаканах, стеклянных цилиндрах, сухие и густые вещества — на бумаге или непосредственно в готовой таре.

Взвешивание каких-либо веществ непосредственно в чашки весов недопустимо.

Весы аптекарские с арретиром (рис. 6) предназначены для взвешивания веществ до 50 г; особенно они удобны для взвешивания твердых веществ. Их устройство в принципе аналогично устройству других весов типа Т-2 (технические 2-го класса). Весы состоят из основной рамы с колонкой и арретиром, равноплечего коромысла со стрелкой и двух подвесов с чашками. В основной раме расположен выдвижной футляр с разновесом. Одна из чашек весов плоская и предназначена для помещения взвешиваемых веществ. Наибольшая допустимая нагрузка этих весов 50 г, чувствительность 5 мг и точность 1 мг на 0,2 деления. Поставляются в Советский Союз из ЧССР.

Весы технические квадрантные ВЛТК-500. Выпускаются заводом «Госметр» (Ленинград). Весы технические квадрантные (ВЛТК) (рис. 7) предназначены для взвешивания материалов, особенно там, где требуется быстро отвесить вещество с погрешностью, не превышающей ± 10 мг. В их

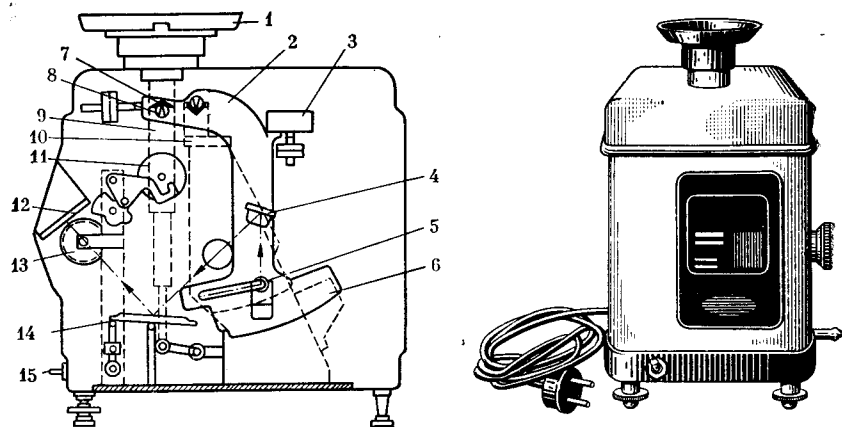


Рис. 7. Квадратные весы ВЛТК-500 (объяснение в тексте).

конструкции использован принцип одночашечных весов с противовесом Д. И. Менделеева.

До 100 г отсчет осуществляют непосредственно по оптической шкале. При взвешивании грузов, превышающих 100 г, его производят следующим образом: число целых сотен граммов отсчитывают по счетчику, в окне которого последовательно будут появляться соответствующие цифры 1, 2, 3, 4 в зависимости от массы встроенной гири, снятой с подвески. К числу целых сотен прибавляют число граммов, отсчитанных по оптической шкале. Например, по счетчику взят счет 4, а по оптической шкале — 38,3 г, что будет соответствовать 438,3 г. Весы ВЛТК-500 находятся постоянно в рабочем состоянии (нет арретирного механизма), вследствие чего все работающие части весов — под одним и тем же напряжением. Весы состоят из следующих узлов: съемной чашки (1), квадранта (2) с призмами (8), демпфера (3), стойки (10) с подушками (7), на которые опирается призмами квадрант, подвески (9) с тремя встроенными гирями (11) массой 100, 100, 200 г, механизма снятия гирь с подвески с рукояткой управления, выведенной на правую сторону весов, оптического устройства, состоящего из микрообъектива, конденсатора, лампы подвески, оптической шкалы и трех зеркал (4, 5 и 14), причем зеркало 14 имеет регулировку по углу наклона, кожуха, закрывающегося сверху крышкой, основания весов с тремя регулируемыми ножками.

Агатовые подушки — плоские качающиеся, опирающиеся на два шарика диаметром 2,5 мм. Призмы квадранта выложены из стальных стержней, рабочие ребра призм заточены под углом 40°. Призмы закреплены в отверстиях квадранта с помощью конусных разрезных втулок, а для регулировки плеча и линии

призм введены эксцентричные втулки. Для предохранения от опрокидывания подвески нижний ее конец шарнирно соединен со стойкой посредством специального устройства — струнки.

Для торможения колебания квадранта на стойке внизу смонтирован постоянный магнит (6), в зазоре которого движется алюминиевая пластина нижнего конца квадранта. При отклонении квадранта (2) встроенная в него оптическая шкала проектируется на наклонном экране (12), находящемся на передней стенке кожуха весов. Масса груза, находящегося на чашке, определяется путем непосредственного отсчета (в граммах) по изображению шкалы, встроенной в маятниковый противовес (квадрант) на экране весов, и счетчику (13).

Весы устанавливают на специальной столешнице, укрепленной на кронштейнах, вмонтированных в капитальную стену. Перед сборкой весов необходимо установить их по уровню. Весы ВЛТК-500 применяются в аптеках для взвешивания сыпучих веществ. Производительность труда при этом увеличивается в 2 раза.

Наряду с перечисленными в аптеке для взвешивания больших количеств веществ (например, в отделении запасов) находят применение настольные (весы Беранже), циферблатные и сотенные весы, широко применяемые в торговле и других областях народного хозяйства.

Для обеспечения точного взвешивания все весы должны обладать основными метрологическими качествами: устойчивостью, верностью, чувствительностью и постоянством показаний.

Устойчивостью называется способность коромысла весов, выведенного из состояния равновесия, возвращаться в первоначальное положение после 4—6 колебаний. Чем ниже расположен центр тяжести коромысла, т. е. чем больше плечо, тем больше устойчивость весов и тем труднее вывести их из состояния равновесия. Требование устойчивости продиктовано необходимостью обеспечить быстроту работы.

Верность (равноплечность) весов — это свойство показывать правильное соотношение между массой взвешиваемого тела и массой гирь. Из-за невозможности обеспечить точное равенство плеч коромысла весов, а также в связи с трением при его колебаниях в опорных деталях весы всегда имеют ограниченную верность, поэтому для всех находящихся в употреблении весов Государственными общесоюзными стандартами установлены определенные значения допустимых погрешностей (табл. 5).

Верность весов контролируют следующим образом: на левую чашку помещают гирю, равную $\frac{1}{10}$ максимальной нагрузки (например, 50 г для весов с нагрузкой 500 г), на правую чашку ставят тарирный стаканчик с песком и добиваются равновесия. Затем гирю и груз меняют местами. Если равновесие точно восстанавливается, то весы верны (равноплечи).

Таблица 5

Метрологическая характеристика ручных и тарирных весов

Типоразмер	Нагрузка, г		Допустимая погрешность, мг		
	максимальная	минимальная	ненегативные весы	при $\frac{1}{10}$ предельной нагрузки	при максимальной нагрузке
BP-1	1	0,02	2	3	5
BP-5	5	0,10	2	4	10
BP-20	20	1,00	3	6	20
BP-100	100	5,00	5	10	50
BKT-500	500	20,00	15	40	80
BKT-1000	1000	50,00	20	60	100

Чувствительностью весов называется способность показывать минимальное изменение нагрузки. Измеряется и проверяется по отклонению стрелки от нулевого положения (положения равновесия) на стандартную величину при добавлении минимального дополнительного груза.

Постоянство (неизменность) показаний — это свойство весов показывать одинаковые результаты при многократных взвешиваниях на данных весах в одних и тех же условиях.

Точность взвешивания во многом зависит от качества гирь и разновесов, являющихся образцовыми эталонами массы. Образцовые гири массы в соответствии с техническими условиями по точности их изготовления выпускаются трех разрядов. Наибольшей точностью, а следовательно, наименьшей погрешностью обладают гири 1-го разряда. Их изготавливают из сплавов меди или из нержавеющей стали. Миллиграммовые гири (разновесы) 1-го разряда делают из алюминия в форме квадратных пластинок.

Образцовые гири 2-го разряда обладают меньшей точностью. Килограммовые и граммовые гири этого разряда изготавливают из сплавов меди, нержавеющей или углеродистой стали. Миллиграммовые гири 2-го разряда изготавливают из листового алюминия, мельхиора или нейзильбера. Для удобства подбора миллиграммовым гилям придают различную форму. Гири в 500 и 50 мг имеют форму шестиугольных пластинок, гири в 200 и 20 мг — квадратных, гири в 100 и 10 мг — треугольных. Пластины всех миллиграммовых гирь имеют небольшой бортик для удобства захвата их пинцетом. Брать гири руками недопустимо!

Образцовые гири 3-го разряда обладают меньшей точностью по сравнению с гилями 2-го разряда. Килограммовые гири 3-го разряда делают из стали или чугуна, граммовые — из сплавов меди или стали. Миллиграммовых гирь 3-го разряда нет.

Гири в зависимости от их назначения и требований, которые к ним предъявляются, изготавливают по разным техническим ус-

ловиям. Для аналитических целей изготавливают гири с большей точностью, их называют аналитическими гирями; для взвешивания ценных материалов, в том числе и лекарственных веществ, изготавливают технические гири 1-го и 2-го разрядов.

Исправность весового хозяйства аптечных учреждений и фармацевтических предприятий контролируется представителями местных отделений Комитета стандартов, мер и измерительных приборов при Совете Министров СССР. Весы всех типов проверяют один раз в 2 года; такие же сроки проверки установлены и для разновеса. При проверке на коромыслах весов и гилях в 1 г и более наносится клеймо с указанием двух последних цифр года проверки. Аналитические весы и разновесы клеймению не подлежат; на них выдают свидетельства установленного образца.

ОТМЕРИВАНИЕ

Наряду с взвешиванием в аптечной практике широко применяется отмеривание жидкостей или дозирование их по объему. Весовой способ дозирования более точный, чем объемный, так как на точность отмеривания влияет ряд факторов: температура и вязкость жидкости, смачиваемость стенок сосуда, диаметр измерительного сосуда и сливного отверстия и т. д. Однако отмеривание требует значительно меньшей затраты времени, чем взвешивание, и при соблюдении соответствующих условий позволяет достичь требуемой в рецептурной работе точности.

В настоящее время для отмеривания жидкостей в аптеках широко применяется бюреточная система (комплекс специальных бюреток и пипеток). Приоритет в использовании бюреток в аптечной работе принадлежит отечественной фармации: впервые они были использованы еще в 1912 г. Однако широкое применение усовершенствованных бюреточных систем было осуществлено лишь в годы Советской власти. Уже в 1920 г., через 2 года после национализации аптек, ленинградскими фармацевтами были предложены и подвергнуты длительному испытанию на практике аптечные бюретки и пипетки, явившиеся прототипами современных.

В 1952 г. Центральным аптечным научно-исследовательским институтом (ныне Центральный научно-исследовательский институт фармации, ЦНИИФ) была разработана унифицированная конструкция аптечных бюреток, имевших объемную градуировку в миллилитрах и пришлифованный стеклянный кран, обеспечивающий постоянное положение уровня жидкости, соответствующего нулевому делению шкалы. Позднее (1957) указанная модель была усовершенствована в ЦАНИИ путем применения двухходового крана, исключившего необходимость иметь кран или зажим на питающей бюретку трубке.

В 1962 г. ЦАНИИ была разработана новая бюреточная установка на 16 бюреток с ручным приводом, серийный выпуск которой на основе соглашения стран — участниц СЭВ был освоен одним из предприятий Народной Республики Болгарии. В настоящее время бюреточными установками модели 1962 г. оснащены тысячи советских аптек. В ЦАНИИ продолжается работа по созданию новых, еще более производительных бюреточных систем.

Применительно к потребностям аптечной практики бюретки изготавливают вместимостью 10, 25, 60, 100, 200 мл. Для удобства работы все бюретки, независимо от вместимости, имеют одинаковую длину, что позволяет располагать их на вертушках-штативах таким образом, чтобы середина шкалы бюреток находилась на уровне глаз ассистента, работающего сидя.

Набор бюреток разной емкости монтируется на ассистентском столе на специальных вертушках круглой формы, позволяющих разместить 8, 16 или 20 бюреток.

В комплект набора бюреток входят пипетки, служащие для отмеривания небольших количеств жидкостей.

Ассортимент концентрированных растворов и жидких лекарственных препаратов, применяемых для работы на бюреточных установках, содержится в запасных сосудах, скомплектованных с бюретками и пипетками. Для удобства работы и для уменьшения возможности ошибок при расчетах растворов для бюреточной системы готовят в концентрациях 1:5, 1:10, 1:20, удобных для вычисления количеств ингредиентов приготовляемого лекарства. Номенклатура концентрированных растворов приведена в табл. 6.

Таблица 6

Наиболее употребительные концентрированные растворы для бюреточной системы

Наименование раствора	Концентрация	Наименование раствора	Концентрация
Аммония хлорид	1:5	Магния сульфат	1:2
Глюкоза	1:2	Настойка валерианы	1:5
»	1:5	» красавки	1:10
»	1:10	» ландыша	1:10
»	1:20	Натрия бензоат	1:10
Калия бромид	1:5	» бромид	1:5
» йодид	1:5	» салицилат	1:10
Кальция хлорид	1:2	» »	1:5
Кислота аскорбиновая	1:20	Натрия тиосульфат	1:5
Кодеина фосфат	1:10	Сульфацил-натрий	1:5
Кофеин-бензоат натрия	1:10	Хлоралгидрат	1:5

В качестве остальных жидких ингредиентов лекарств, приготовляемых на бюреточных установках, обычно используются

настойки, жидкие экстракты и другие официальные препараты. Ассортимент концентрированных растворов зависит от специфики производственной деятельности аптеки. Сроки хранения концентрированных растворов определяются устойчивостью растворенного вещества. Длительное хранение неустойчивых или недостаточно изученных концентрированных растворов недопустимо. Растворы, имеющие внешние изменения, например ненормальную окраску, осадок, взвесь и т. п., к употреблению непригодны.

Применение бюреточной системы позволяет значительно увеличить производительность труда при приготовлении жидких лекарств и одновременно повысить их качество, облегчить и упростить аналитическую проверку готовых лекарств. Замена взвешивания ингредиентов лекарства отмериванием резко (в 3—4 раза) сокращает необходимое для приготовления жидких лекарств время. Если раньше при отвешивании ингредиентов на весах ассистент мог за рабочий день изготовить 60—70 жидких лекарств, то, пользуясь бюреточной системой, он изготавливает 200—250 лекарств.

Помимо бюреток, для отмеривания жидкостей применяют мерные колбы, калиброванные цилиндры, мензурки, пипетки и каплемеры. Мерные приборы изготавливают из химически стойкого стекла с точной, отчетливо видимой градуировкой. Если имеются краны и пробки, они должны быть хорошо прошлифованы. Мерные приборы калибруются на вливание или выливание. В первом случае прибор должен вмещать номинальный объем жидкостей, т. е. столько миллилитров, сколько указано на приборе. Во втором случае из прибора должен выливаться номинальный объем жидкостей.

Мерными цилиндрами и мензурками пользуются для отмеривания достаточно больших количеств жидкости в тех случаях, когда не требуется особой точности, мерными колбами — преимущественно при изготовлении растворов для инъекционного введения; калиброванными пипетками отмеривают составные части жидких лекарств.

Пипетки аптечные АПК-2 предназначены для расфасовки жидких лекарств в аптеках. Изготавливаются четырех типов с номинальной вместимостью 5, 10, 15, 25 мл; состоят из шаровидного корпуса со стержнем в верхней части и впаянной внутрь корпуса капиллярной трубкой. Пипетку широким концом опускают в сосуд с жидкостью, подлежащей расфасовке. При этом внутренняя капиллярная трубка должна быть погружена в жидкость примерно до середины. Жидкость поступает в пипетку и наполняет ее до среза капиллярной трубки, после чего отверстие стержня пипетки перекрывают пальцем и пипетку с дозой переносят к подставленной таре.

При открытии отверстия отмеренная доза жидкости из пипетки сливается в склянку. Пипетки изготавливают из нейтраль-

ного стекла. Длина пипетки вместимостью 5 мл составляет 192 мм, 10 мл — 197 мм, 15 мл — 202 мм, вместимостью 25 мл — 207 мм.

Отмерив нужный объем жидкости, наконечник бюретки или пипетки вводят в горлышко отпускной склянки, открывают спускной канал крана и полностью сливают жидкость из бюретки, выжидая окончания стекания жидкости в течение 3 с.

Отмеривание жидкости по разнице уровней, т. е. выливание ее из бюретки до определенного уровня, категорически воспрещается во избежание ошибок.

Если необходимо отмерить объем жидкости **меньший**, чем объем неградуированной части бюретки, то для этого применяют пипетку.

Стеклообразные наконечники бюреток и пипеток следует ежедневно очищать от налета выкристаллизовавшихся солей и остатков от высыхания жидкостей.

В связи с неудобствами взвешивания малых количеств жидкостей на ручных весах и невысокой точностью взвешивания на тарирных весах, а также в связи с высоким значением относительных ошибок при отмеривании малых объемов жидкостей аптечными пипетками в аптечной практике широко распространен прием отмеривания малых доз (до 1 г) жидкостей путем отсчета определенного числа капель.

Кроме указанных причин, метод капельного дозирования жидкостей вызван тем обстоятельством, что в рецептах малые количества жидкостей часто назначаются не по массе, а каплями.

Объем и масса капель одной и той же жидкости являются не постоянными, зависящими только от природы жидкости, а функциями ряда условий, сопровождающих образование капель. К числу таких условий относятся величина, форма и положение каплеобразующей поверхности, температура, скорость образования капель, высота их падения, величина поверхностного натяжения жидкости, ее удельный вес, степень смачивания каплеобразующей поверхности и т. д.

Для исключения влияния меняющихся внешних факторов и стандартизации величины капель применяются нормальные (стандартные) каплемеры, дающие в стандартных условиях стандартные (нормальные) капли, величина которых зависит только от природы жидкости.

ГФХ принят нормальный каплемер в виде пипетки, имеющей каплеобразующую поверхность в форме кольца, с наружным диаметром 3 мм и внутренним диаметром 0,6 мм. При температуре 20 °С такой каплемер дает капли дистиллированной воды массой 0,05 г (рис. 8).

Каплемер необходимо очищать хромовой смесью, промывать водой и высушивать; выпускной конец его следует защищать от ударов.

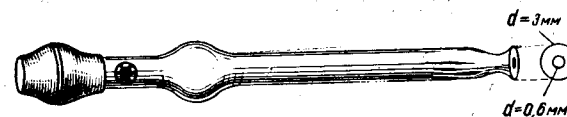


Рис. 8. Стандартный каплемер.

При отсутствии стандартного каплемера последний может быть заменен пипеткой, откалиброванной по соответствующей жидкости путем пятикратного взвешивания 20 капель жидкости.

При отмеривании жидкостей все мерные приборы должны находиться в строго вертикальном положении, а уровень жидкости в них в момент определения объема — на уровне глаза. Для бесцветных жидкостей уровень устанавливают по нижнему мениску, для окрашенных — по верхнему мениску.

Перед употреблением мерные приборы должны быть хорошо вымыты и ополоснуты, на их внутренней поверхности не должно быть следов жира, чтобы жидкость вытекала равномерно, не оставляя каплю на стенках.

Мерные приборы, как и весоизмерительные, должны представляться на проверку в соответствии с положением о ведомственном надзоре за мерами и измерительными приборами в системе Министерства здравоохранения СССР.

При дозировании жидких лекарств больному на дому и в некоторых случаях в условиях клиники допускается использование определенных условных мер, приведенных ниже.

Чайная ложка (объем 5 мл) вмещает 5 г воды, 4 г масла, 6 г сиропа, около 1,5 г растительных порошков, около 2,5 г сложных порошков, десертная ложка (объем 10 мл) — 10 г воды, 9 г масла, 13 г сиропа, столовая ложка (объем 15 мл) — 15 г воды, 12 г масла, 20 г сиропа, около 7,5 г сложных порошков.

При приеме жидких лекарств удобно пользоваться градуированными стаканчиками, что устраняет необходимость менее точного дозирования с помощью ложек.

Глава V

АПТЕЧНАЯ ТАРА

(МАТЕРИАЛЫ ТАРЫ И УКУПОРКИ)

Лекарства, приготовленные в аптеке, хранят и отпускают в разнообразной таре. Тара представляет собойместилище не только для готовых к отпуску лекарств, но и для всех лекарственных и вспомогательных веществ, имеющихся в апте-

ке и используемых для приготовления лекарств. Аптечная тара отличается от заводской упаковки лекарств, которая осуществляется с использованием высокопроизводительных автоматов и современных упаковочных материалов (полимеров, лакированной фольги и др.), недоступных для обработки в аптечных условиях.

Современный способ производства лекарств предъявил ряд новых, весьма высоких технологических требований к материалам тары.

1. Упаковка (тара) должна надежно защищать препарат от возможного воздействия внешней среды в процессе транспортировки и хранения независимо от диапазона колебаний свойств внешней среды — в течение периода годности лекарства. В частности, если препарат легко окисляется кислородом воздуха, упаковка должна быть непроницаемой к этому газу; если препарат гигроскопичен, легко подвержен гидролитической порче, упаковка должна быть непроницаемой для паров воды.

2. Упаковка должна предотвращать возможность миграции препарата или его части в окружающую среду. Упаковка должна быть непроницаемой для заключенного в нее лекарства, не должна протекать и т. д. Это особенно относится к упаковке токсичных или агрессивных препаратов.

3. Упаковка должна соответствовать назначению, своей функции. Например, если это аэрозольный баллон, он должен обеспечивать выброс необходимого количества препарата в данное время. Упаковка должна быть удобной и простой в обращении.

4. Материал упаковки должен быть химически индифферентным. Он не должен взаимодействовать с содержимым, поглощать или выделять каких-либо соединений, подвергаться микробиологическому воздействию.

5. Упаковка должна быть небьющейся, способной выдерживать различные напряжения и удары в процессе транспортировки, являясь механической защитой содержимого от различных разрушающих воздействий.

6. Упаковка должна быть экономически целесообразной.

7. Упаковка должна быть носителем научной, рекламной и эстетической информации.

8. Упаковка должна вписываться в технологическую схему как составной элемент процесса, интенсифицируя или по крайней мере не уменьшая производительность труда.

Различные материалы упаковки в разной степени соответствуют приведенным современным требованиям к таре.

Аптечная тара играет важную роль в обеспечении высокого качества лекарств. От качества и типа тары зависят сохранность лекарства во времени, удобство его дозирования и приема. Тара защищает лекарства от воздействия света, кислорода и углекислоты воздуха, водяных паров, микроорганизмов. Боль-

шое эмоциональное воздействие на больного оказывают также внешний вид упаковки, ее совершенство, чистота, герметичность и т. д.

МАТЕРИАЛЫ, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ АПТЕЧНОЙ ТАРЫ

Тара в зависимости от физико-химических свойств лекарственных веществ, которые в ней хранятся, и лекарственных форм, которые в ней отпускаются, а также в соответствии с другими предъявляемыми к ней требованиями (прочность, удобство мытья, наполнения, укупоривания, дозирования и т. д.) изготавливается из: 1) стекла, 2) полимеров, 3) фарфора, 4) металлов, 5) бумаги и картона.

Основными материалами укупорки являются: 1) корка, 2) резина, 3) полимеры, 4) бумага, 5) стекло.

Материалы тары. Основным материалом для тары, в которой хранятся и отпускаются приготовленные в аптеке лекарства, является стекло.

Стекло представляет собой переохлажденный аморфный сплав смеси силикатов и окислов металлов, обладающий механическими свойствами твердых тел. В состав стекла входят различные окислы: SiO_2 , являющийся его основой, а также B_2O_3 , Al_2O_3 , Na_2O , K_2O , CaO , BaO , MnO , MgO , Fe_2O_3 и др. Эти окислы содержатся в стекле в различных количествах и соотношениях, определяя его термическую устойчивость (устойчивость к резкому нагреванию и охлаждению), химическую устойчивость (способность в минимальной степени реагировать с помещенными в тару растворами), прозрачность и др. Химическая устойчивость тарного стекла для аптечных учреждений имеет важное значение в отличие от стекла, применяемого в пищевой промышленности. От того, насколько химически устойчива аптечная стеклянная тара, определяется химическая и зависящая от нее физическая устойчивость (сохранность) лекарств, помещенных в эту тару.

Щелочность стекла, т. е. его способность отдавать в контактируемый с ним водный раствор (или воду) определенное количество растворимых окислов со своей поверхности, оказывает вредное влияние на качество лекарств. Многие лекарственные вещества под влиянием щелочности стекла выпадают из водных растворов в осадок (например, многие алкалоиды выделяются в виде оснований из солей), некоторые лекарственные вещества разлагаются, становясь непригодными к употреблению (адреналин, глюкоза и т. д.). Действие щелочности стеклянной тары на ее содержимое усиливается при длительном хранении и нагревании.

Лучшие сорта стекла (нейтральное стекло) при контакте с водой и водными растворами лишь в незначительной степени

выделяют из своего состава щелочные окислы, что обуславливает достаточно долгую сохранность помещенных в тару из такого стекла лекарств.

В последние годы предложена стеклянная тара с покрытием из кремнийорганических соединений — силиконов, наносимых на внутреннюю поверхность изделий из стекла в виде тончайшей пленки, обладающей большой механической прочностью и высокой химической и термической стойкостью. Эта пленка нетоксична, придает гидрофобные свойства обработанной поверхности, повышает стойкость помещенных в тару растворов и, кроме того, обладает противоспенивающим свойством. Гидрофобная силиконизированная поверхность стеклянной тары устраняет ее смачиваемость, вредное воздействие на лекарства щелочности стекла и повышает точность дозировки находящихся в таре жидкостей.

Стеклянную аптечную тару изготавливают из прозрачного бесцветного стекла марки МТ (медицинское тарное стекло), безборного стекла АБ-1 и нейтрального стекла НС-1, а тару, предназначенную для хранения и отпуска в соответствии с требованиями ГФХ светочувствительных препаратов — из оранжевого стекла марки ОС, которая является практически непроницаемым для световых волн длиной до 470 нм, обладающих наибольшей способностью к разложению химических веществ.

Стеклянная тара подразделяется на материальную (для хранения лекарственных и вспомогательных веществ в аптеке) и рецептурную (для отпуска лекарств больным).

Стеклянная тара представлена в основном банками (широкогорлая тара) и склянками (узкогорлая тара).

Материальная тара, в качестве которой чаще всего используют банки значительной емкости, имеет более толстые стенки и больший объем по сравнению с рецептурной. Рецептурные склянки служат для отпуска главным образом жидких лекарств.

Материальная стеклянная посуда выпускается с притертыми (пришлифованными) стеклянными пробками или без них, рецептурная — в основном без притертых пробок и, как правило, с винтовой нарезкой на наружной поверхности горлышка, предназначенной для навинчивающейся крышки (пробки). Для отпуска инъекционных лекарств используются рецептурные склянки из нейтрального стекла с притертыми пробками. К этим склянкам предъявляются наиболее серьезные требования в отношении их чистоты, химической стойкости, герметичности, укупорки и т. д.

Стандартные склянки и банки должны быть правильной геометрической формы; шейки (горлышки) их должны быть цилиндрическими; если они искривлены или сужены, плотная укупорка склянок весьма затрудняется. Стенки, донышки и горлышки аптечной посуды должны быть равномерной толщи-

ны, без вкраплений, пузырьков воздуха и трещин. Аптечное стекло должно быть хорошо отождено, т. е. не должно иметь остаточных внутренних напряжений, приводящих к лопанию и растрескиванию тары при незначительных изменениях температуры и транспортировках.

Материальная аптечная посуда, используемая для хранения медикаментов в ассистентской комнате аптеки, издавна называется штангласами.

Штанглас — это аптечная тара, из которой ассистент берет лекарственные или вспомогательные вещества для приготовления лекарства по рецепту. Штангласы не являются основным хранилищем для медикаментов, а их содержание систематически пополняется из крупных материальных банок или бутылей, находящихся в материальной комнате или подвале аптеки.

Различают номинальную и фактическую вместимость стеклянной посуды, причем фактическая емкость обычно на 15—20% больше номинальной. Номинальная вместимость — это объем, равный объему отпускаемой в склянке жидкости. Уровень помещаемой в склянку жидкости не должен быть выше плечиков склянки; отпускаемая жидкость ни в коем случае не должна наполнять горлышко склянки.

Стеклянные банки, обычно небольшой емкости, применяют для отпуска мазей, густых и сухих веществ, причем химическое действие этих веществ на стенки банок выражено менее резко, чем жидкостей, вследствие чего и требования в отношении химической стойкости не столь велики — обычно удовлетворяются банками из стекла АБ-1. Поскольку горлышко банок шире и ниже, чем у склянок, вязкие и сухие вещества (мази, порошки, таблетки, пилюли и т. д.) в них легче загружать и удобнее из них извлекать.

Полимеры. Для упаковки и хранения лекарств применяют полимерные материалы, которые представляют собой высокомолекулярные органические соединения, получаемые синтетическим путем. К соединениям этого типа относятся: полихлорвинил, полиэтилен, полипропилен, полистирол, полиамиды, полиуретаны, аминопласты, полиметилметакрилат, поликарбонаты и др.

Полимеры, применяемые для изготовления тароупаковочных средств в фармации, являются, как правило, химически стойкими материалами. Однако при использовании полимерной тары следует учитывать такие ее свойства, как поглощаемость, вымываемость и проницаемость. Под поглощаемостью полимерной тары понимают ее способность поглощать газы, жидкости и пары твердых летучих веществ. В результате поглощаемости полимерные упаковки при хранении в них лекарств приобретают запах последних, а в ряде случаев и их цвет. Поэтому многооборотную тару используют для хранения препарата только одного и того же наименования.

Вымываемостью называют способность полимера отдавать в окружающую среду захваченные при полимеризации газообразные компоненты, а также продукты старения, что может привести к изменению свойств или порче хранящихся медикаментов, а также к приобретению ими запаха полимера.

Важное значение при хранении медикаментов в полимерной таре имеет также проницаемость последней как для медикаментов (в основном их паров) в окружающую среду, так и атмосферных газов и паров внутрь упаковки, что может явиться причиной не только изменения массы хранящихся медикаментов, но и их свойств. Для уменьшения проницаемости полимерной тары ее покрывают изнутри непроницаемыми материалами (например, фольгой) или изготавливают с достаточно толстыми стенками.

В настоящее время для тары и упаковки лекарств в мире выпускается около 30 видов полимерных изделий: флаконов, туб, банок, коробок, трубок, пеналов, конволютов, капельниц, различных сосудов и др.

Министерством здравоохранения СССР разрешен к применению ряд синтетических полимеров в качестве материалов тары. Из них наибольшее применение находят полиэтилен высокого и низкого давления, смесь полиэтилена высокого давления с полиизобутиленом, поливинилхлорид, полипропилен, ударопрочный полистирол, поликарбонат. В фармацевтической практике используют, как правило, нестабилизированные полимерные материалы, поскольку стабилизаторы (а также в ряде случаев катализаторы, пластификаторы и красители), добавляемые к полимерам для придания им определенных свойств и предотвращения старения, обладают, как правило, высокой химической активностью и токсичны. В связи с этим полимерные упаковки в «чистом виде» для лекарств следует оберегать от прямого солнечного света, длительного нагревания, бактерицидного облучения.

Среди используемых в фармации полимеров наиболее доступными, изученными и безопасными являются полипропилен и полистирол.

Полипропилен огнебезопасен, легче воды, устойчив к щелочам, большинству органических растворителей и слабым кислотам. Тара из этого материала имеет хороший товарный вид и выпускается прозрачной, полупрозрачной и непрозрачной. Полимерные пленки из окисленного, нестабилизированного полипропилена хорошо защищают лекарства от действия ультрафиолетовых лучей, обладают низкой водо- и кислородопроницаемостью. Через пленку из полипропилена не проникают бромкамфора, вазелиновое масло и растительное масло (проникают, однако, перекись водорода, хлороформ, спирты, четыреххлористый углерод и другие жидкие вещества). Стерилизуется полипропилен автоклавированием при температуре 120—128 °C.

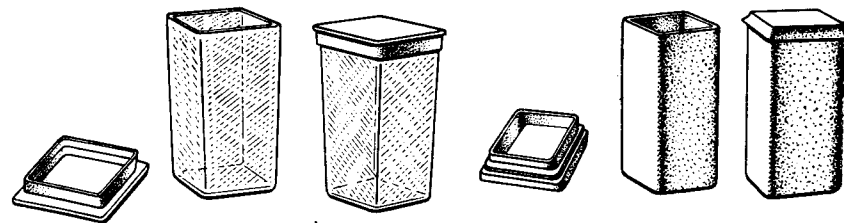
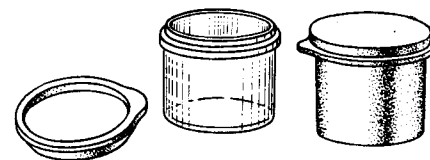


Рис. 9. Банка полимерная для таблеток и драже.

Рис. 10. Банка полимерная с натяжной крышкой для мазей и паст.



Полистирол также неопасен в пожарном отношении, тяжелее воды, устойчив к щелочам, кислотам, растворителям. Растворяется лишь в ароматических и хлорированных углеводородах, скипидаре, хлороформе, эфирных маслах. Пленка из полистирола толщиной всего 0,05 мм почти полностью поглощает ультрафиолетовые лучи. Полистирол стоек к воздействию большинства растительных и животных жиров, алифатических спиртов, 50% этилового спирта, порошков и растворов лекарственных веществ органических и минеральных. К отрицательным свойствам полистирола следует отнести его набухаемость.

Особым требованиям должны удовлетворять полимеры для хранения и отпуска инъекционных растворов из-за опасности перехода в лекарство вспомогательных растворимых веществ, содержащихся в полимерной упаковке.

В качестве аптечной тары отечественной промышленности в настоящее время выпускаются различные изделия из полимеров.

Полимерная банка для таблеток и драже представляет собой сосуд прямоугольной формы с крышкой (рис. 9). Предназначена для упаковки, транспортировки, хранения и отпуска таблеток и драже, выдерживающих хранение в негерметичной упаковке типа картонной конволюты, бумажного пакета и завязанного (нетермосваренного) полиэтиленового мешка. Банка удобна при пользовании, имеет небольшую массу, надежна при транспортировке, отвечает современным требованиям технической эстетики.

Полимерные банки не следует употреблять для отпуска таблеток, содержащих валидол, камфору, эфирные масла, эуфиллин. Эти таблетки должны отпускаться в стеклянной упаковке.

Полимерная банка с натяжной крышкой для мазей и паст (рис. 10) предназначена для упаковки, транспортировки, хранения и отпуска больным мазей и паст. Банки не следует упо-

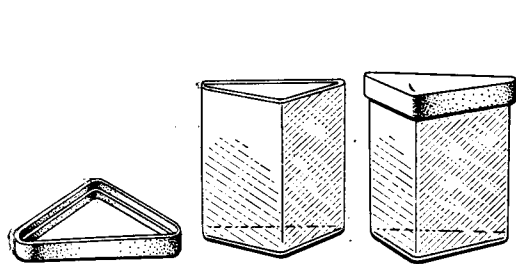


Рис. 11. Коробка аптечная из полимерных материалов.

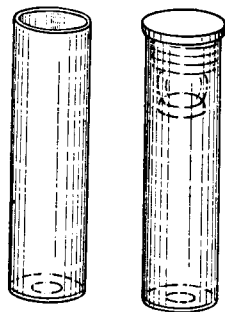


Рис. 12. Трубки из полимерных материалов для таблеток и драже.

треблять для мазей и паст, содержащих альбихтол, деготь, камфору, скипидар, фенол, эфирные масла, метилсалицилат.

Коробка аптечная из полимерных материалов представляет собой сосуд в форме трехгранной призмы с крышкой (рис. 11). Предназначены для упаковки, транспортировки, хранения и отпуска больным сухих сыпучих и гранулированных лекарств, выдерживающих хранение в негерметичной упаковке. Непригодна для упаковки тех же лекарств, что и в случае применения банки полимерной для таблеток и драже.

Трубки из полимерных материалов для таблеток и драже изображены на рис. 12. К ним предъявляются те же требования, что и к банкам полимерным для таблеток и драже. Любая полимерная тара не должна подвергаться длительному воздействию прямых солнечных лучей.

Фарфор. Фарфоровая тара применяется главным образом для отпуска мазей и сухих веществ. Она устойчива к действию щелочей и кислот.

Фарфор изготавливается из каолина (около 50%), полевого шпата (около 25%) и кварцевого песка (около 25%). Фарфор тверже стекла, малочувствителен к термическим колебаниям, химически неактивен. Недостатками фарфора являются его хрупкость и определенная проницаемость для световых лучей.

Фарфоровые банки покрывают глазурью, которая создает непроницаемость для паров и жиров, но глазурь должна быть высококачественной, т. е. не отдавать свинца при нагревании банки и действию на нее подкисленными растворами.

В настоящее время фарфоровые банки для отпуска лекарств из аптек применяются редко.

Металлы. Из металлических изделий в качестве аптечной тары применяются жестяные коробки для фасовки вазелина, борного вазелина и т. п., алюминиевые луженые тубы для мазей, пеналы с завинчивающейся крышкой для таблеток. Метал-

лическая тара прочна, светонепроницаема, но весьма реакционно-способна. Применяется в настоящее время в аптечной практике крайне редко.

Бумага и картон. В качестве бумажной тары применяются капсулы и пакеты для порошков и трав, а также пакетики для отпуска небольшого количества таблеток, драже, капсул.

Бумага также применяется для внутренней обкладки картонных коробок. В качестве материала тары используются писчая (проклеенная) бумага, парафинированная бумага и пергамент.

Парафинированная бумага (*Charta paraffinata*) изготавливается путем пропитывания писчей бумаги расплавленным или растворенным в бензине парафином или церезином (горным воском). Не применяется как упаковочный материал для отпуска веществ, растворяющих парафин (эфирные масла, скипидар и др.), а также для отпуска летучих веществ.

Пергамент — жиронепроницаемая бумага, получаемая путем обработки писчей бумаги 60% серной кислотой с последующим выщелачиванием избытка кислоты и просушиванием. По плотности, прочности и гибкости пергамент является хорошим упаковочным материалом для лекарств.

Картон по физическим свойствам и применению сходен с бумагой, но отличается от нее значительно большей толщиной (до 2 мм) и механической прочностью. Из картона изготавливают коробочки для отпуска порошков, ампул, ряда ректальных лекарств, пилюль, таблеток, капсул.

Очистка и мытье аптечной тары. Для обеспечения гигиенического отпуска лекарств, оказывающего большое влияние на их качество и совершенно обязательного для любого аптечного учреждения, необходима соответствующая чистота аптечной тары.

Очистке и мытью подвергается, как правило, стеклянная, полимерная и фарфоровая тара. Поступающую в аптеку новую, а также бывшую в употреблении тару тщательно очищают, моют и обеззараживают. Новая аптечная посуда обычно бывает запылена, а также загрязнена упаковочным материалом (стружкой и т. п.), который может содержать болезнетворные микроорганизмы. Особенно тщательно следует очищать и мыть посуду, бывшую в употреблении. Такую посуду помещают в нагретый раствор какого-либо дезинфицирующего средства, содержащего 0,5% моющих средств. Посуду, загрязненную остатками жировых веществ, для удобства последующей обработки собирают отдельно и тщательно очищают перед мойкой и стерилизацией. После этой первичной обработки посуду кипятят в 3—5% щелочном растворе, а если она предназначена для отпуска инъекционных растворов, моют с помощью порошка горчицы или в обеззараживающем растворе, промывают проточной водой и обязательно ополаскивают дистиллированной

водой, после чего подвергают стерилизации горячим воздухом при температуре 180 °С в течение 20 мин или при 200 °С в течение 10 мин.

Посуду, не предназначенную для отпуска инъекционных лекарств, стерилизуют путем прогрева в сушильном шкафу при 150—160 °С в течение 1 ч, укупоривают обеззараженными укупочными средствами и хранят в плотно закрывающихся пыленепроницаемых шкафах.

Очистка и мойка полимерной тары отличаются спецификой. К употреблению в аптеке допускается только новая полимерная тара; бывшая в употреблении тара выбрасывается.

Перед употреблением полимерную тару моют изнутри и снаружи нагретым до 45—50 °С раствором моющих средств.

Длительное замачивание полимерных изделий в растворах моющих средств и употребление средств с парфюмерной отдушкой не допускаются. Вымытую тару ополаскивают дистиллированной водой и сушат при температуре не выше 40 °С в течение не более 3 ч.

Вымытую и сухую полимерную тару следует хранить в закрытом сухом помещении, свободном от паров органических жидкостей и летучих веществ с высокой химической и биологической активностью, а также с резким запахом и неприятным вкусом, вдали от источников тепла и ионизирующего излучения.

Фарфоровую тару очищают и моют так же, как и стеклянную. Бумажную и картонную тару используют в том виде, в каком она поступает в аптеку.

Материалы укупорки. В аптечной практике для закупоривания склянок и банок применяют корковые, резиновые, стеклянные, полимерные пробки, а также бумажные колпачки, надеваемые в ряде случаев поверх пробок.

Корковые пробки бывают «бархатные», «полубархатные», средние и простые. «Бархатные» пробки имеют гладкую боковую поверхность, они мягкие и эластичные. У пробок «полубархатных» и средних поверхность ячеистая. Простые пробки имеют крупные углубления на боковой поверхности, характеризуются ломкостью, легко крошатся. Для закупоривания аптечной тары пригодны только «бархатные» и «полубархатные» пробки.

Изготавливаются корковые пробки из коры коркового дуба. Они почти непроницаемы для воздуха, легки и вследствие своей эластичности плотно прилегают к горлышку посуды, обеспечивая герметичность укупорки.

Корковые пробки бывают цилиндрической и конической формы. Для закупоривания аптечной посуды (склянок и банок) используют только пробки конической формы, которые закрывают горлышко посуды неполностью, с тем, чтобы удобнее было ее откупоривать.

Корковые пробки разрушаются окислителями (перекись водорода, хлор, йод и др.), крепкими кислотами и щелочами. Органические растворители могут извлекать из пробки экстрактивные вещества.

Под пробку для предотвращения ее контакта с жидкостью, помещенной в тару, обычно подкладывают кружок пергаментной бумаги.

Резиновые пробки, применяемые в аптечной практике, изготавливаются из специальных сортов резины, не содержащей растворимых примесей и не имеющей запаха. Для укупорки большинства отпускаемых из аптек жидких лекарств используются пробки из резины марки И-51, ИР-25 (на основе натурального каучука), ИР-21 (на основе бутилового каучука). Резиновые пробки более устойчивы к кислотам, щелочам, а также растворам лекарственных веществ, разрушающих корковые пробки.

Для укупорки некоторых растворов (калия перманганата, формалина, аммиака, перекиси водорода) наиболее пригодны пробки из резины марки МБ-7. Резиновые пробки непригодны для закупоривания склянок с бензином, хлороформом, сероуглеродом и другими растворителями подобного типа, так как резина растворяется в них.

Для закупорки склянок с жидкостями, разъедающими резиновые и корковые пробки, применяют притертые стеклянные пробки, которые обеспечивают наиболее плотную укупорку. Стеклянные притертые пробки применяют в основном при хранении жидких и порошкообразных лекарственных веществ в самой аптеке в склянках и банках. Из лекарственных форм, отпускаемых больному, чаще всего стеклянными притертыми пробками укупоривают инъекционные лекарства. Не рекомендуется использовать притертые стеклянные пробки для укупорки склянок со щелочными растворами. Они довольно легко засасываются между горлышком склянки и пробкой и разъедают стекло, что приводит к приклеиванию пробки к горлышку.

В последние годы в аптечной практике широко применяются пробки из полимерных материалов разной конструкции: навинчивающиеся, вставляющиеся в горлышко, а также прокладки из полимеров, помещаемые под навинчивающуюся пробку для более плотной укупорки. Очень удобны вставляющиеся пробки с отверстием, позволяющим дозировать жидкое лекарство по каплям. Поверх таких пробок-капельниц на склянку навинчивают пробку-колпачок.

Укрепление пробок в склянках производят с помощью колпачков из бумаги, реze резины и других материалов или путем заливки горлышка с пробкой аптечными смолами или закаткой с помощью алюминиевого колпачка.

Бумажные колпачки прикрепляют к горлышку склянки прочной хлопчатобумажной ниткой (аптечной вязкой) или тонкими резиновыми кольцами (аптечной резинкой).

Склянки с притертой пробкой, содержащие инъекционные лекарства, обвязывают предварительно смоченным водой пергаментом, который при этом делается очень мягким, но не теряет своей прочности, а после высыхания плотно обтягивает пробку и горлышко склянки.

Заливку смолкой производят путем погружения верхней части горлышка закупоренной склянки в расплавленную смолку на глубину выступа горлышка. Равномерного распределения смолки достигают поворачиванием склянки. Для закрепления пробок в склянках, содержащих водные жидкости, применяют восковые или парафиновые смолки.

Глава VI

ОСНОВНЫЕ РУКОВОДСТВА И НОРМЫ ПО ПРИГОТОВЛЕНИЮ ЛЕКАРСТВ. АПТЕКА И ЕЕ ФУНКЦИИ

Главной особенностью лекарства, отличающей его от любого другого вида продукции, в том числе и пищевой, является то, что оно предназначено для приема больным человеком, организм которого находится, как правило, в состоянии отклонения от нормы с резко ослабленными защитными функциями. В связи с этой особенностью предъявляются чрезвычайно серьезные и строгие требования к качеству лекарства: его терапевтической эффективности, чистоте, стабильности, стерильности, точности дозировки и т. д.

Качество лекарства зависит от ряда факторов: исходных лекарственных и вспомогательных веществ, условий производства и технологии, качества оборудования и упаковочных материалов, личной гигиены фармацевта и др., к которым предъявляются определенные требования. Лекарства должны соответствовать нормам, сформулированным и закрепленным в руководящих документах.

Комплекс требований, перечисленных в соответствующих документах, касающихся качества исходных и вспомогательных веществ и материалов, технологии лекарств и качества собственно лекарства как готового продукта, может быть определен как государственное нормирование производства лекарств.

Право на фармацевтическую работу, составной частью которой является производство лекарств, в соответствии с законодательством СССР имеют лишь лица с высшим и средним спе-

циальным фармацевтическим образованием. Это важнейшее государственное требование узаконивает положение, при котором качество лекарства обеспечивается компетентными в области лекарствоведения людьми. Изготовление и распространение лекарств иными лицами преследуются по закону. Ответственность, в том числе и уголовная, предусмотрена также в отношении фармацевтического персонала в случае грубого нарушения установленных требований при производстве лекарства, повлекшего за собой отравление или смерть больного или иные тяжкие последствия.

НОРМЫ СОСТАВА ЛЕКАРСТВ

Состав лекарств нормируется прописями, среди которых различают прописи стандартные и нестандартные.

Стандартные прописи создаются после тщательной и долговременной проверки эффективности лекарства и его побочного действия на многих больных главным образом в условиях клиники, где за больными можно вести наблюдение. Первоначальное разрешение на клиническую апробацию лекарств выдается Фармакологическим комитетом Министерства здравоохранения СССР.

Стандартные прописи в свою очередь подразделяются на официальные и мануальные.

Официальными прописями (*Formulae officinales*) называют прописи, утвержденные Фармакопейным комитетом Министерства здравоохранения СССР и включенные в Государственную фармакопею СССР (ныне ГФХ).

Мануальные прописи (*Formulae manuales*, от лат. *manuale* — руководство) — тоже стандартные, клинически проверенные, широко применяемые на практике прописи, описание которых дано не в фармакопее, а в специальных сборниках прописей, называемых мануалами.

Большинство мануальных прописей названо по имени врачей, их составивших. Так, например, к мануальным прописям относят прописи микстуры Бехтерева, мази Конькова, порошков Прозоровского, пилюль Бло, таблеток Кармановой и др.

Стандартные прописи, как правило, освоены фармацевтической промышленностью. На их основе выпускаются лекарства заводского производства, или готовые лекарственные средства.

Помимо стандартных, используются нестандартные, индивидуальные прописи, назначаемые врачом конкретному больному. Они называются врачебными, или магистральными (*Formulae magistrales*, от лат. *magister* — наставник, врач). Магистральные прописи учитывают, как правило, нетипичные субъективные особенности данного больного, нехарактерные для широкого круга подобных больных.

Лекарства по магистральным прописям изготавливают аптечные учреждения или фармацевтические производства.

Согласно законодательству СССР, право прописывания рецептов в стране предоставляется только лицам с высшим медицинским образованием — врачам (и как исключение — среднему медицинскому персоналу).

В широком смысле термин «рецепт» представляет собой указание состава и способа изготовления различных продуктов, средств и т. д. В фармацевтическом понимании рецепт (от лат. *resipere* — брать, или *rescriptum* — взятое) — это письменное предписание врача фармацевту об изготовлении и отпуске больному лекарства с указанием способа его применения.

Помимо основного медицинского назначения — дать больному лекарство, рецепт имеет также важное хозяйственное и юридическое значение.

Хозяйственное значение рецепта состоит в том, что он является оправдательным документом на расход в аптеках лекарственных препаратов. По рецепту определяется стоимость лекарства. В хозрасчетных аптеках наряду с учетом ценностей в денежном выражении для ряда медикаментов (ядовитых и наркотических веществ, спирта и ряда других) ведется учет расхода количеств по их рецептуре. Также по рецептам проводится количественный учет расхода медикаментов в аптеках лечебно-профилактических учреждений.

Велико юридическое значение рецепта: лица, их выписывающие, несут за них юридическую ответственность.

Составление рецептов издавна в большинстве стран производится на латинском языке, ставшем в этой области международным.

Вопросу правильного выписывания и оформления рецепта в нашей стране уделяется особое внимание. Министерством здравоохранения СССР утверждены специальные единые правила прописывания лекарств врачами и другими медицинскими работниками, пользующимися правом выписывания рецептов для амбулаторных больных. Этими правилами¹ предусматривается, чтобы рецепты были написаны на бланках единого образца, разборчиво и четко. По рецепту, неразборчиво написанному или содержащему неправильные сокращения, фармацевт может ошибочно отпустить не те препараты, которые выписал врач. Поэтому запрещено готовить лекарства по неразборчиво написанным рецептам, а также по рецептам с неправильной дозировкой и без указания способа применения. Аптека должна вести учет неправильно выписанных рецептов, оставляя их

в аптеке, погашая штампом «рецепт недействителен», и регистрацию в специальном журнале с последующим сообщением о неправильно выписанных рецептах руководителю соответствующего лечебно-профилактического учреждения для принятия мер административного воздействия.

Ниже приведены формула и структура правильно выписанного рецепта. Содержание рецепта подразделяется на 9 частей.

1. *Inscriptio* — надпись (от лат. *inscribere* — надписывать). В надписи указываются название, адрес и телефон лечебного учреждения, в котором был выписан рецепт (на рецепте частнопрактикующего врача указываются фамилия, домашний адрес и номер телефона). Эти сведения нужны фармацевту в случае необходимости выяснить у врача различные вопросы, возникшие при неясном выписывании рецепта.

2. *Nomen aegroti* — имя больного. В рецепте обязательно указываются фамилия и инициалы больного, для детей и лиц старше 60 лет — возраст. Сведения о возрасте необходимы с целью контроля фармацевтом правильности назначения врачом доз ядовитых и сильнодействующих веществ, зависящих для указанных больных от их возраста.

3. *Datum* (дата) — число, месяц, год выдачи рецепта. Помимо общего юридического указания, дата имеет и специальное назначение: ряд лекарственных препаратов, особенно из группы наркотических, можно отпускать по рецептам лишь в течение определенного времени с момента их выписывания. Рецепт на лекарство, содержащее ядовитое или сильнодействующее вещество, действителен не более 30 дней.

4. *Nomen medici* (имя врача) — фамилия и инициалы врача, разборчиво написанные от руки (а с 1 июля 1978 г. заверенные личной печатью). Это требование вызвано тем, что личная подпись врача в конце рецепта часто бывает неразборчивой.

5. *Invocatio* — обращение (от лат. *invocare* — взывать). В рецепте эта часть представлена словом *resipe* — возьми, которое обычно пишется сокращенно: *Res.*, *Rp.*, *R.* и характеризует обращение врача к фармацевту.

6. *Designatio materialium* — перечень лекарственных и вспомогательных веществ в определенной последовательности. Вначале приводят главное (основное) лекарственное вещество — *basis*, затем следует вещество, содействующее основному в проявлении должного лечебного эффекта, — *adjuvans*; далее указывают вещества, улучшающие вкус или запах лекарства, — *corrigenes* (корригенты), и под конец перечисляют формообразующие вещества, которые являются носителями всех перечисленных выше веществ — *constituens* (*excipients*, *vehiculum*, *menstruum*).

¹ Приказ Министерства здравоохранения СССР № 1230 от 27 декабря 1976 г.

Рецептурный бланк для прописывания лекарств
в соответствии с приложением № 2 к приказу Министерства
здравоохранения СССР № 1230 от 27 декабря 1976 г.

Лицевая сторона
Штамп лечебно-профилактического учреждения и его шифр
Детский _____ Взрослый _____
Дата выписки рецепта « » 19 г.
Ф., и., о. больного и возраст
Ф., и., о. врача
Руб. Коп. Rp.:
Руб. Коп. Rp.:

М.П.

Подпись и личная печать врача
Рецепт действителен в течение 10 дней, 2 мес
(ненужное зачеркнуть)

Следует отметить, что в рецепте не обязательно должны быть назначены вещества — представители всех четырех групп ингредиентов.

7. *Subscriptio* — предписание. После перечня лекарственных препаратов врач указывает, какая лекарственная форма должна быть из них приготовлена, число доз и фармацевтические операции; иногда указывается упаковка.

8. *Signatura* — обозначение, сигнатура. Представляет собой указание больному способа и порядка приема лекарства, его хранения и т. д., поэтому сигнатура в отличие от других частей рецепта пишется не на латинском, а на национальном, местном, понятном для больного языке.

9. *Subscriptio medici* — подпись врача.

Помимо всего указанного выше, в рецептах могут встречаться также особые отметки врачей.

Рецепты на все отпущенные лекарства оставляются в аптеке. Больным взамен рецептов при отпуске экстенпорально изготовленных лекарств, содержащих ядовитые и наркотические вещества и этиловый спирт, выдается сигнатура с желтой полосой, а при отпуске готовых лекарств в случае необходимости — этикетка с обозначением способа применения.

Для повторного получения лекарственных средств больным должен быть предъявлен новый рецепт.

В порядке исключения рецепты на раствор пилокарпина, фистигмина, прозерина, армина, фосфакола, тосмилена и другие препараты, применяемые для лечения глаукомы (глазные капли), возвращаются больному и лекарство по ним отпускается в течение 1 года.

При тяжелом состоянии больного и необходимости быстрого оказания лекарственной помощи врач в верхней части рецепта делает надпись «cito» (скоро) или «statim» (немедленно). По таким рецептам лекарства изготавливаются немедленно и отпускаются вне очереди.

РУКОВОДСТВА ПО ПРИГОТОВЛЕНИЮ ЛЕКАРСТВ

Фармакопее. Слово «фармакопее» происходит от двух греческих слов: «фармакон» (лекарство) и «пейо» (делаю), т. е. в буквальном смысле оно может быть расшифровано как «руководство по приготовлению лекарств» (по-латыни — *pharmasoreos*). Первым прообразом фармакопее можно считать египетский папирус, относящийся ко времени фараона Аменхотепа (1400 г. до н. э.).

История фармакопее начинается с 840 г. н. э., когда арабский врач Сабур Ибн-Сахель (в некоторых литературных источниках известный под именем Сабур-бен-Саал) издал подробное руководство по изготовлению лекарств, названное им «Граббдин». Первыми государственными фармакопееми следует считать «Ридеттарио Фьорентино» и «Бранденбургский диспенсаторий», изданные соответственно в Италии в 1498 г. и в Германии в 1698 г.

Первоначально фармакопее действительно представляли собой сборники лекарственных прописей с описанием способа их изготовления. С течением времени все большее внимание уделялось описанию препаратов и оценке их качества.

Среди медицинских рукописей в России второй половины XVII века имеются рукописи, носящие название «фармакопее». Они еще не являлись обязательными, официальными руководствами, а представляли собой сборники прописей распространенных лекарств. Составители этих фармакопее стремились выделить из лечебников сведения по изготовлению лекарств и в какой-то мере систематизировать его методы. Сохранились имена трех составителей фармакопее. Это лекари аптекарского приказа Иван Венедиктов и Даниил Гурчин, а также архиепископ Холмогорский Афанасий.

Русские рукописные фармакопее конца XVII века составлены по отечественным источникам и на основе опыта русских врачей и аптекарей. Они положили начало обобщению и унификации технологических сведений о лекарствах и их качества.

Печатные фармакопее в России начали издаваться с XVIII века. Первая русская общегосударственная фармакопее *Pharmasoreos* была издана в 1778 г. на латинском языке, принятом тогда для всех медицинских трудов. В создании этой фармакопее активное участие принимал один из первых русских академиков, известный исследователь русской флоры И. И. Лепехин.

В 1798 г. вышло второе издание русской фармакопее, также на латинском языке. Это издание, известное в литературе как Фармакопее Карпинского, названо в честь русского ученого Н. К. Карпинского, участвовавшего в создании этой фармакопее вместе с академиком Т. Е. Ловицем.

Участие в создании первых фармакопей крупнейших русских ученых — академиков Н. К. Карпинского, И. И. Лепехина и В. М. Севергина, проф. Н. М. Максимовича-Амбодика — обеспечило высокий для того времени научный уровень этих трудов. Составители фармакопей критически переработали и использовали зарубежный опыт, исключили все устаревшее, ненужное и потерявшее значение. Были значительно упрощены включенные в иностранные фармакопей прописи, введена новая, более простая система изложения материала. При составлении фармакопей в основу были положены идеи М. В. Ломоносова об использовании природных богатств России. Большинство включенных в фармакопей растительных лекарственных средств было отечественного происхождения. Многие из них сохранили значение до настоящего времени.

В 1802 г. выпуск второго издания русской фармакопей был повторен на русском языке в переводе И. Леонтовича, после чего наступил значительный перерыв в ее издании. Новая фармакопей была выпущена на русском языке лишь в 1866 г. под названием «Российская фармакопей. Первое издание».

Исчисление последующих изданий русских фармакопей, а затем и советских ведется от Фармакопей 1866 г., хотя по существу она является третьей Государственной фармакопеей с той лишь разницей, что первые две фармакопей были на латинском языке. После 1866 г. новые издания русской фармакопей стали выходить через 5—10 лет. Второе издание фармакопей было осуществлено в 1871 г., третье — в 1880 г., четвертое — в 1891 г., пятое — в 1902 г. и переиздано в 1906 г., шестое — в 1910 г.

Следует отметить, что содержание фармакопей 1866 г. и более поздних изданий по самобытности уступало содержанию предшествующих фармакопей. Это отчасти объяснялось тем, что в XIX веке большинство аптек в России принадлежало иностранцам, что поощрялось царским правительством. Получая лекарственное сырье и препараты из-за границы, главным образом из Германии, владельцы аптек были заинтересованы, чтобы в фармакопеех были приведены нормы качества именно этих препаратов.

Составленные под иностранным влиянием шесть изданий русской фармакопей недостаточно отражали содержание и развитие отечественной фармации. Значительные качественные изменения содержания и характера фармакопей произошли после Великой Октябрьской социалистической революции.

Первая советская фармакопей, известная под названием «Фармакопей VII издания», вышла в 1925 г. Изданная всего через 8 лет после Великой Октябрьской социалистической революции, после периода войн и разрухи, подготовленная в период восстановления народного хозяйства, она содержала уже ряд новых положений, отражавших новый социалистический

подход к лекарствоведению. Однако некоторые устаревшие положения предшествующих фармакопей удалось устранить лишь при переиздании в 1934 и 1937 гг. (Фармакопей VII издания — ФVII).

В 30-х годах началась подготовка Фармакопей VIII издания (ФVIII), которая была почти закончена к 1941 г. Однако война помешала ее своевременному выходу, и она была издана только в 1946 г. Это издание базировалось на современных достижениях науки и техники в нашей стране, максимальном использовании отечественного сырья и продукции отечественной промышленности. В фармакопее были включены описания наиболее распространенных и оправдавших себя на практике, в том числе и в годы Великой Отечественной войны, препаратов.

Всю работу по составлению фармакопей возглавил Государственный фармакопейный комитет Министерства здравоохранения СССР, в состав которого вошли крупнейшие ученые страны. Этому комитету ныне подчинена вся работа по подготовке последующих изданий Государственной фармакопей СССР. В 1952 г. был выпущен дополнительный тираж ФVIII и первое дополнение к ней, в 1955 г. — второе дополнение. В них было включено описание новых препаратов и ряд других материалов, не вошедших в фармакопее.

В 1961 г. вступила в действие Государственная фармакопей IX издания (ФIX). Она отражала значительные изменения, происшедшие в послевоенные годы в области изыскания, производства и анализа лекарств. Новейшие достижения физики, химии, биологии позволили разработать ряд более совершенных методов контроля лекарств; появилось большое число антибиотиков, синтетических и природных препаратов; усовершенствовалась технология лекарств, появились новые лекарственные формы. Для многих препаратов были повышены требования чистоты и содержания допустимых примесей. Все это было учтено при составлении ФIX; важнейшие материалы вошли в нее одновременно с исключением устаревших препаратов и методик. ФIX явилась значительным шагом вперед в области государственного нормирования лекарств.

В 1968 г. вышло ныне действующее X издание Государственной фармакопей, в котором нашли дальнейшее развитие принципы, положенные в основу ФIX: широкое внедрение инструментальных и биологических методов анализа, совершенствование и унификация требований к препаратам. В развитии номенклатурных принципов ФIX основным в ФX является латинское химическое название, соответствующее номенклатуре Международной фармакопей.

Фармакопей представляет собой систему стандартов и обязательных норм для включенных в нее лекарственного сырья, препаратов и лекарственных форм. Она не является учебным

руководством или справочником, а имеет законодательный характер, о чем свидетельствует Герб Союза Советских Социалистических Республик на ее обложке.

Фармакопея в нашей стране является единой и обязательной для всех медицинских учреждений и предприятий, изготавливающих и применяющих лекарства. Ею должны также пользоваться ветеринарные учреждения.

В основу советской фармакопеи положен принцип максимальной заботы о здоровье населения и обеспечении его высококачественной лекарственной помощью. Все требования и необходимые сведения изложены в фармакопее исчерпывающе, но кратко, поэтому от лиц, пользующихся ею, требуются соответствующие знания.

Все препараты, лекарства и их прописи, приведенные в фармакопее, как уже указывалось, носят названия официальных. Помимо них, в медицинской практике применяются и нефармакопейные препараты, к которым относятся препараты, выпускаемые в соответствии с требованиями предыдущей фармакопеи или межреспубликанских технических условий (МРТУ).

Мануалы и МРТУ. Прописи лекарств, для обязательного помещения которых в фармакопею нет особых оснований, обычно представлены в мануалах, где иногда приводятся краткие указания способов изготовления лекарств по этим прописям и их медицинского применения.

В дореволюционной России роль официального мануала играли мануалы Аптекарской таксы, издававшиеся Медицинским советом Министерства внутренних дел. Последнее издание Аптекарской таксы относится к 1911 г. Из неофициальных изданий можно указать на «Русский фармацевтический мануал», составленный магистром фармации А. Клинге в 1915 г.

В 1949 г. специальная комиссия Министерства здравоохранения СССР издала первый советский «Фармацевтический мануал». Он состоял из двух частей: в первой были помещены прописи лекарств и сведения об их изготовлении и применении, во второй — затруднительные, нерациональные и несовместимые прописи. Мануальные сборники (Английский фармацевтический формуляр, Национальный формуляр США и др.) издаются также за рубежом.

Однако практика составления мануалов в нашей стране дальнейшего развития не получила. Более целесообразным и оперативным оказалось составление на неофициальные лекарственные препараты и сырьевые материалы технических условий, нормирующих их качество. Поскольку МРТУ носят у нас общесоюзный (межреспубликанский) характер, они рассматриваются и утверждаются тем же Фармакопейным комитетом. МРТУ составляются по той же схеме, что и фармакопейные статьи: их составлению предшествуют такие же исследования, как и на фармакопейные объекты.

В последнее время нормирование качества лекарств осуществляется также введением Временных фармакопейных статей (ВФС), представляющих собой комплекс требований к новым препаратам.

АПТЕКА И ЕЕ ФУНКЦИИ

Основным поставщиком лекарств населению является аптечная сеть, состоящая из хозрасчетных аптек, аптек лечебно-профилактических учреждений, аптек межбольничных, аптечных филиалов, пунктов и киосков. Главной задачей любого аптечного учреждения в нашей стране является обеспечение населения быстрой общедоступной квалифицированной лекарственной помощью. Общее количество лекарств, отпущенных аптеками по рецептам врачей, превысило в 1977 г. 2 млрд. единиц. Потребление лекарств на душу населения в среднем по СССР в 1977 г. превысило 8 р. Более половины лекарств население потребляет бесплатно — за счет фонда общественного потребления.

Следует особо подчеркнуть, что цены на лекарства в нашей стране одни из самых низких в мире.

Аптека в Советском Союзе — учреждение системы здравоохранения. Аптечная сеть СССР в 1978 г. состояла из 25 060 городских и сельских аптек системы аптекоуправлений, почти из 4 тыс. аптек лечебно-профилактических учреждений и других ведомств, почти из 100 тыс. аптечных пунктов. В ближайшей перспективе предполагается увеличение сети городских и сельских аптек до 30 тыс.

Типы аптек. В СССР функционируют аптеки двух типов: хозрасчетные и аптеки лечебно-профилактических учреждений.

На хозрасчетные аптеки возлагаются следующие задачи: 1) оказание населению высококачественной и безотказной помощи путем отпуска по рецептам лекарств, изготовленных как в самой аптеке, так и на фармацевтических фабриках и производствах системы аптечных управлений и заводах Министерства медицинской промышленности СССР; 2) продажа населению лекарств, разрешенных к отпуску без рецептов, предметов ухода за больными, предметов санитарии и гигиены, дезинфекционных средств, медицинского инструментария, очковой оптики, лечебных минеральных вод и других предметов аптечного ассортимента; 3) обеспечение лекарствами и медицинскими изделиями прикрепленных учреждений здравоохранения; 4) организация заготовки лекарственного растительного сырья; 5) распространение совместно с другими учреждениями здравоохранения санитарно-гигиенических знаний и проведение санитарно-просветительной работы; 6) информация медицинских работников об имеющихся в аптеке лекарственных препаратах, поступающих новых лекарственных средствах и способах их применения.

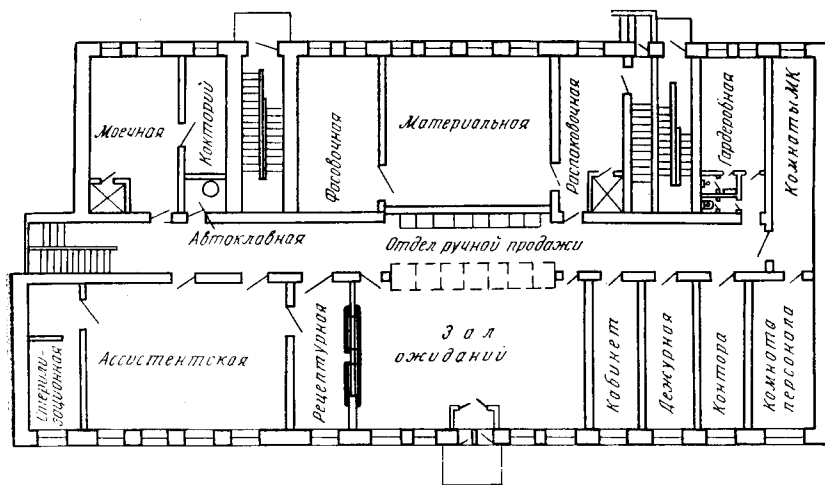


Рис. 13. Примерный план аптеки.

Категории аптек. Хозрасчетные аптеки в зависимости от места нахождения и обслуживаемого контингента населения имеют разный объем работы. По масштабу работы (количество рецептов и товарооборот в год) хозрасчетные аптеки разделяются на 6 категорий:

I категория — количество рецептов свыше 350 тыс., товарооборот — свыше 350 тыс. р.;

II категория — количество рецептов 150—350 тыс., товарооборот 100—300 тыс. р.;

III категория — количество рецептов 100—150 тыс., товарооборот 65—100 тыс. р.;

IV категория — количество рецептов 50—100 тыс., товарооборот 35—65 тыс. р.;

V категория — количество рецептов 15—50 тыс., товарооборот 7,5—35 тыс. р.;

VI категория — количество рецептов до 15 тыс., товарооборот до 7,5 тыс. р.

Устройство и оборудование аптек. Для лучшего осуществления возложенных задач в аптеках с товарооборотом свыше 50 тыс. р. и рецептурой свыше 75 тыс. рецептов в год (аптеки I, II, III и частично IV категории) организуются отделы, выполняющие определенный круг обязанностей. Обычно в аптеках I категории организуется четыре отдела: 1) рецептурно-производственный; 2) ручной продажи; 3) запасов, 4) готовых лекарственных форм.

В аптеке I категории может быть самостоятельный отдел оптики. Последний организуется также в аптеках II категории. В аптеках II, III и IV категорий организуется два отдела:

1) рецептурно-производственный и запасов, 2) ручной продажи.

Примерный план аптеки представлен на рис. 13.

Рецептурно-производственный отдел. В обязанности отдела входят прием рецептов от населения и требований от лечебно-профилактических учреждений, изготовление и отпуск по ним лекарств. В составе отдела рецептурная (где осуществляется прием рецептов и выдача по ним лекарств), ассистентская, где изготавливаются лекарства, и асептическая комната для изготовления стерильных лекарств. При отсутствии асептической комнаты изготовление стерильных лекарств осуществляется в изолированной застекленной кабине (боксе), располагаемой в ассистентской, или в ящике специальной конструкции — настольном боксе, помещаемом на ассистентском столе.

В отделе ручной продажи производится отпуск готовых лекарственных форм, предметов санитарии и гигиены и ухода за больными, медицинского инструментария, дезинфицирующих средств и других предметов аптечного ассортимента.

Отдел запасов служит для хранения всех запасов медикаментов, перевязочных материалов, предметов ухода за больными и других аптекарских товаров. В аптеках всех категорий, кроме I, запасы медицинских товаров находятся в материальных комнатах отдела рецептурно-производственного и запасов.

В материальных комнатах размещаются товары, условия хранения которых не требуют пониженной температуры. В подвальных помещениях хранятся товары, для которых необходима пониженная температура (вакцины, сыворотки, антибиотики, органопрепараты, минеральные воды), и другие крупногабаритные товары, которые не помещаются в материальной комнате или по условиям хранения не могут находиться вместе с медикаментами (рыбий жир в баллонах, посуда, легко воспламеняющиеся жидкости и т. п.). Готовые к отпуску лекарства, требующие сохранения в прохладном месте, хранятся в холодильнике.

Отдел запасов производит прием медикаментов и других медицинских изделий, отпускает их другим отделам аптеки и снабжает ими лечебно-профилактические учреждения, аптечные пункты, филиалы, прикрепленные к аптеке, а также занимается изготовлением концентратов, полуфабрикатов и внутриаптечных заготовок.

Отдел оптики производит сборку очков и мелкий ремонт оправ, отпускает населению и лечебно-профилактическим учреждениям предметы очковой оптики.

Отдел готовых лекарственных форм осуществляет отпуск готовых лекарств по рецептам; при отсутствии такого

отдела в аптеках II, III, IV, V и IV категорий готовые лекарства по рецептам отпускаются рецептурно-производственным отделом. В аптеках, имеющих отдел готовых лекарственных форм, снабжение населения лекарствами существенно улучшается.

Отдельные помещения в аптеке занимают кокторий и моечная. Кокторий служит для приготовления водных извлечений из лекарственного растительного сырья, получения дистиллированной воды и осуществления других операций, выполняемых при нагревании. Моечная предназначена для мытья посуды и приборов, их сушки; она часто располагается в одной комнате с кокторием.

Аптеки лечебно-профилактических учреждений, относящиеся ко II типу аптек, занимаются изготовлением лекарств по рецептам врачей данного лечебного учреждения и обеспечивают последнее медикаментами, готовыми лекарствами, бактериологическими препаратами, перевязочными материалами, медицинским инструментарием, предметами ухода за больными и другим медицинским имуществом. Аптеки лечебно-профилактических учреждений должны также обеспечивать указанные учреждения всем необходимым для диагностики и научно-экспериментальных клинических исследований.

Больничные аптеки организуются при каждом лечебно-профилактическом учреждении с числом коек 100 и более. Больницы с числом коек менее 100 не имеют самостоятельных аптек и обеспечиваются медикаментами и другими медицинскими изделиями из хозрасчетных аптек. Аптеки лечебно-профилактических учреждений в зависимости от профиля и числа коек подразделяются на пять категорий.

В помещение любой аптеки воспрещен доступ посторонним лицам. Лица, имеющие право проверять работу аптеки и знакомиться с ней, должны быть снабжены специальными документами. Посещение аптеки разрешается в сопровождении заведующего или его заместителя.

Исключительно большое внимание уделяется рациональному устройству и оборудованию советской аптеки независимо от типа и категории. К решению этой задачи привлечены и плодотворно работают научно-исследовательские учреждения и высшие учебные заведения. Большую работу в указанном направлении проводит ЦНИИФ.

Фармацевтический персонал аптеки. Фармацевтический персонал аптеки устанавливается в соответствии с положением, утвержденным Министерством здравоохранения СССР. Это же положение определяет права и обязанности фармацевтического персонала аптеки.

Штат работников аптеки устанавливается в зависимости от объема ее работы и включает следующие должности, занимаемые лицами с фармацевтическим образованием:

1) заведующий аптекой осуществляет руководство деятельностью персонала аптеки на принципах единоначалия и несет полную ответственность за ее фармацевтическую, хозяйственную и финансовую деятельность;

2) заведующие отделами аптеки (рецептурно-производственным, ручной продажи, запасов) руководят деятельностью отдела и подчиняются заведующему аптекой; эти лица несут материальную ответственность за принятое имущество;

3) рецептар-контролер принимает рецепты и отпускает лекарства, распределяет работу между ассистентами и фавсовщиками, контролирует и консультирует ассистентов по вопросам технологии лекарств;

4) химик-аналитик контролирует качество изготовленных в аптеке лекарств;

5) дефектар ведает запасами медикаментов, инвентаря и оборудования в материальных комнатах и подвалах, обеспечивает их правильное хранение, изготавливая концентраты, полуфабрикаты и внутриаптечные заготовки;

6) ассистент самостоятельно изготавливает лекарства в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи СССР и инструкциями, утвержденными Министерством здравоохранения СССР, отвечает за качество изготовленных лекарств;

7) ручник отпускает лекарства без рецептов, продает предметы санитарии и гигиены, ухода за больными и другие медицинские товары, разъясняет населению способы применения и хранения в домашних условиях лекарств и других товаров аптечного ассортимента.

В небольших аптеках по штатному расписанию нет некоторых должностей (например, химика-аналитика, заведующих отделами, дефектара), и обязанности, предусмотренные для этих должностей, выполняют имеющиеся в штате работники.

Глава VII

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ТЕОРИИ И ПРАКТИКИ ПРОИЗВОДСТВА ЛЕКАРСТВ

Как отмечалось выше, в конце 50-х — начале 60-х годов XX столетия в фармации на фоне научно-технической революции, охватившей все отрасли знания и народного хозяйства, произошли события, знаменующие собой начало качественно нового этапа развития теории и практики производства лекарств. Среди этих событий наибольшее значение для судьбы фармацевтической науки имели следующие:

1) установление фактов терапевтической неэквивалентности лекарств и открытие биологической функции фармацевтических факторов;

2) разработка основ биофармации, клинической фармакокинетики и клинической фармации;

3) создание современной мощной научно-исследовательской базы специально фармацевтического профиля;

4) оснащение фармацевтической промышленности самым совершенным оборудованием с фактическим определением производственной деятельности предприятия уровнем научных разработок;

5) открытие новых классов лекарственных веществ с сильным фармакологическим действием и новых групп вспомогательных веществ.

Эти и другие объективные ситуации возникли не вдруг к концу 50-х годов, но готовились исподволь всем ходом развития лекарствоведения и естествознания.

Открытие феномена терапевтической неэквивалентности лекарств и связи его с фармацевтическими факторами явилось наиболее выдающимся приобретением фармации за всю историю ее существования и прологом становления биофармации.

Под терапевтической неэквивалентностью лекарств понимают случаи, когда одно и то же лекарственное вещество, назначенное в равных дозах и одинаковых лекарственных формах, но произведенных различными предприятиями (или одним предприятием, но в разных сериях), оказывает различное терапевтическое действие.

Прямым последствием феномена терапевтической неэквивалентности лекарств явилось всеобщее внимание, привлеченное к способам получения лекарств, процессам фармацевтической технологии и методам оценки качества лекарств. Впервые фармацевтическая наука, особенно фармацевтическая технология, стала предметом всеобщего внимания общественности и большой науки. Это послужило мощным стимулом к разработке фундаментальных вопросов фармации, резкому усилению теоретических изысканий в области главным образом фармацевтической технологии, привлечению в быстро расширяющиеся специально фармацевтические лаборатории крупнейших ученых из различных областей естествознания. В результате удалось значительно повысить эффективность многих препаратов путем главным образом научно обоснованного использования процессов фармацевтической технологии, что также позволило в ряде случаев снизить разовые и курсовые дозы лекарственных веществ. Эти события имели и моральные последствия: резко возросли авторитет фармацевта, фармацевтической промышленности, вера фармацевта в его необходимость для медицины. В основе качественного отличия научных исследований в области производства лекарств в 60-х и 70-х годах лежат биофарма-

цевтические представления — открытие новых закономерностей, установление новых взаимоотношений в системе «лекарство», новая трактовка основных категорий лекарствоведения, которая привела к осознанию необходимости изучения фармацевтических факторов как активных компонентов лекарств.

В нашей стране научные фармацевтические исследования осуществляются как в высших учебных заведениях соответствующего профиля, так и в специальных научно-исследовательских институтах Министерства медицинской промышленности СССР, Министерства здравоохранения СССР, обеспеченных высококвалифицированными научными кадрами и соответствующим оборудованием. Помимо этого, значительный объем экспериментальных работ выполняется центральными заводскими лабораториями (ЦЗЛ), организованными на химико-фармацевтических предприятиях. Плановая реализация указаний партии и правительства относительно полного и постоянного обеспечения нужд населения нашей страны в медикаментах, осуществляемая многотысячным коллективом тружеников предприятий Министерства медицинской промышленности СССР и Министерства здравоохранения СССР, создает предпосылки для непрерывного расширения научно-исследовательских работ в наиболее важных областях теории и практики производства лекарств и неуклонного наращивания производственных мощностей. В настоящее время отечественная промышленность полностью обеспечивает потребности населения нашей страны в основных группах медикаментов, целиком покрывая нужды здравоохранения в химиотерапевтических средствах.

В ближайшие годы основные усилия в области отечественного фармацевтического производства будут направлены на максимальное оснащение предприятий, занятых изготовлением лекарств, новейшим технологическим оборудованием, на создание полностью механизированных автоматизированных линий. В связи с этим уже в текущей пятилетке предусматривается разработка комплексного оборудования для создания поточного производства таблеток и драже, обеспечения автоматизированного производства ампулированных препаратов, обеспечения автоматизированного производства лекарств в виде жидких, твердых и мягких лекарственных форм, поточного производства пластырей, а также полная механизация вспомогательных операций, трудоемких процессов в производстве лекарств.

Все это позволит уже в десятой пятилетке создать более 120 видов совершенного отечественного технологического оборудования, в том числе 20 видов для упаковки в современные материалы лекарственных форм. Эти мероприятия, предусмотренные государственным планом развития советского фармацевтического производства, в огромной степени будут способствовать увеличению удельного веса современной заводской продукции и постепенному, естественному изменению характера

производственной функции аптеки. Следует отметить, что темпы совершенствования, развития производства лекарств в нашей стране, принятые в десятой пятилетке, не имеют равных в мире.

В истекшее десятилетие также быстрыми темпами развивались химико-фармацевтическая промышленность и научно-исследовательская деятельность в странах социалистического содружества. Начиная с 1965 г. объем производства фармацевтической продукции европейских социалистических стран возрос в несколько раз, что обусловлено резким увеличением капиталовложений, внедрением современной технологии и расширением научно-исследовательских работ. Например, в ВНР расходы на научные исследования в 1970 г. составили 1,5% стоимости выпускаемых лекарств, а в 1975 г. увеличились на 50%. В настоящее время ВНР занимает десятое место в мире по объему выпускаемой фармацевтической продукции и второе место (после Швейцарии) по производству фармацевтических препаратов на душу населения. В текущую пятилетку в производство лекарств будет инвестировано 750 млн. долл., что позволит увеличить годовую стоимость фармацевтической продукции ВНР до 1 млрд. долларов (это в несколько раз больше стоимости фармацевтической продукции ВНР за 1975 г.).

Столь же быстро растет производство лекарств в ГДР — в 1977 г. оно увеличилось по сравнению с 1976 г. более чем на 10%. Наряду с модернизацией и реконструкцией ряда химико-фармацевтических предприятий в ГДР построены новые заводы по производству различных препаратов: ацетилсалициловой и аскорбиновой кислот, барбитуратов, фенаcetина, а также их лекарственных форм.

Так же как и в СССР, в странах социалистического содружества большое внимание уделяется научным исследованиям и разработкам в области производства лекарств. Например, в Чехословакии научными исследованиями охвачено около 10% всех работников фармацевтической промышленности. На исследовательские цели ежегодно расходуется 10% от суммы реализованной фармацевтической продукции.

Развитие фармацевтической промышленности и фармацевтической науки в странах капитала целиком подчинено конъюнктуре капиталистического рынка. Так, динамичное увеличение фармацевтического производства в наиболее развитых капиталистических странах обусловлено все растущим спросом на лекарства и повышением их стоимости. Постоянная погоня за сверхприбылью лежит в основе расширения производственных мощностей и исследовательской деятельности капиталистических фармацевтических фирм. По сравнению с предыдущим десятилетием темпы прироста фармацевтической промышленности основных капиталистических стран в текущем десятилетии существенно возросли, что привело к увеличению объема

фармацевтического производства за период с 1965 по 1975 г. более чем в 3 раза; при этом наиболее характерной чертой является опережающий рост ассигнований на научные исследования по сравнению с ростом производства. Среди капиталистических стран наиболее значительные ассигнования на осуществление научных исследований в области фармации имеют место в США, ежегодно увеличиваясь в среднем на 10%, причем значительную статью расхода составляет приобретение научного оборудования.

Круг проблем современной фармацевтической науки, требующих теоретического и экспериментального обоснования, чрезвычайно обширен. Среди этих проблем наиболее актуальны в настоящее время изучение влияния процессов фармацевтической технологии на фармакотерапевтическую эффективность лекарств; разработка новых, более адекватных методов оценки качества лекарств; исследование проблемы возрастных лекарств; разработка физиологически индифферентных методов стабилизации лекарств и увеличения сроков их действия; разработка и исследование новых материалов упаковки и тары; изучение вспомогательных веществ как активных компонентов лекарств; разработка новых методов стерилизации и прогнозирования сроков годности лекарств; разработка оптимальных лекарственных форм новых препаратов; создание моделей абсорбции лекарственных веществ при различных путях их введения. Сам перечень только некоторых проблем, требующих срочного разрешения, свидетельствует о размахе и масштабах современного фармацевтического поиска. Особая актуальность перечисленных проблем проистекает из глубокой заинтересованности в их решении не только производства, но и клиники. Такова, в частности, проблема изучения влияния методов и процессов получения лекарств на их фармакотерапевтическую активность. Сейчас невозможно себе представить, как без ее серьезного изучения можно предлагать клинике лекарства. В то же время трудно переоценить моральную и экономическую выгоду, которую получает общество в случае удачного в научном отношении решения этой проблемы для того или иного препарата.

Проблема возрастных лекарств является также новой в теории и практике производства лекарств. Она имеет глубокое научное обоснование, фармацевтический аспект которой нашел разрешение в теории биофармации. Лекарства для детей и больных престарелого возраста (гериатрические) не похожи друг на друга и на лекарства для остальных групп больных, что объясняется физиологическими особенностями их организма.

Анатомо-физиологическую основу фармации детских лекарств составляют, как известно, проблемы вкуса, боли и агрегатного состояния (мы не касаемся здесь абсорбционных и ферментативных особенностей). Особое значение имеет также мик-

робиологическая безопасность детских лекарств. Необходимо подчеркнуть, что в настоящее время фармацевтическая технология в состоянии решить эти проблемы, базируясь на развернутом биофармацевтическом эксперименте и совершенной технологии, присущей индустриальному способу производства лекарств.

По существу детские лекарства, отвечающие современным требованиям, могут быть изготовлены только в условиях совершенного фармацевтического предприятия на основе строго биофармацевтического исследования. При этом проблема вкуса должна решаться использованием не случайных подслащающих, корригирующих веществ, а научно обоснованных компонентов, которые наряду с исправлением вкуса лекарств не изменяли бы абсорбционных свойств препарата и его стабильности.

Проблема боли, возникающая в связи с назначением лекарственного вещества, за исключением случаев экстремального состояния, должна решаться разработкой и применением соответствующих лекарственных форм (ректальные, ингаляционные). Вместо твердых лекарственных форм (таблетки, драже, порошки) должны применяться растворы, суспензии, эмульсии, пасты, мази (для перорального использования), изготовленные заводами в виде стерильных сухих суспензий — композиций, включающих весь комплекс необходимых для получения жидкой лекарственной формы непосредственно у постели ребенка — в виде упаковки одноразового применения. Это одновременно позволит решить и весьма серьезную проблему микробиологической безопасности детских лекарств.

В фармации гериатрических лекарств, начавшей путь вместе с биофармацией, прежде всего учитываются следующие возрастные особенности организма пожилых больных: извращение процессов всасывания лекарственных веществ (при всех путях введения), нарушение привычной микрофлоры кишечника, хронический дефицит витаминов, незаменимых аминокислот и микроэлементов, лабильность психосоматического статуса и желательность использования перорального способа назначения лекарств. Это обязывает при разработке гериатрических лекарств к проведению весьма обширных исследований, в которых наряду с преобладанием фармацевтической тематики интегрированно решаются и другие вопросы. В итоге гериатрическое лекарство предстает как особо сложная физико-химическая система, целостность и единство которой обеспечивается фармацевтическими факторами — лекарственной формой, вспомогательными веществами, методами изготовления, научно обоснованный выбор которых в данном случае играет первостепенную роль.

Не менее остро стоит проблема разработки физиологически индифферентных методов стабилизации лекарств и увеличения

сроков их действия. Дело в том, что потеря активности лекарственных веществ при массовом производстве может иметь существенные экономические последствия для предприятия. Не менее опасно в этом случае и возможное образование токсических продуктов разложения препаратов. В разработке эффективных способов стабилизации лекарств заинтересованы в равной степени производство и клиника. Однако не все способы стабилизации лекарств пригодны с физиологической и биофармацевтической точки зрения. Наиболее приемлемы физические (покрытие оболочками, микрокапсулирование, ампулирование в токе инертных газов и т. д.) и наименее приемлемы химические способы стабилизации, в том числе с помощью консервантов. Разработка новых безопасных методов стабилизации является весьма острой проблемой фармацевтической технологии.

Создание лекарств дюрантного (продленного) типа действия — давняя мечта клиницистов. Сократить число приемов медикамента, обеспечить поддержание равномерной концентрации препарата в крови — значит уменьшить число возможных побочных реакций и сделать само назначение многих препаратов более гуманным. Это особенно относится к случаям заместительной терапии препаратами гормонов, ферментов (инсулин, стероиды и т. д.). Существует много методов удлинения действия препаратов, каждый из которых имеет положительные и отрицательные стороны. Выбором наиболее рациональных из них применительно к конкретному лекарственному веществу и способу назначения, а также разработкой новых заняты в настоящее время большие коллективы ученых в разных странах мира.

Несмотря на кажущуюся простоту и обыденность, проблема разработки и исследования новых материалов упаковки и тары является одной из весьма сложных, в решении которой участвуют специалисты различного профиля и специальная тарно-упаковочная промышленность. Сложность проблемы усугубляет, с одной стороны, строгое требование к материалам упаковки и тары в отношении герметичности, стабильности, индифферентности и прочности, а с другой — огромное разнообразие физико-химических свойств лекарственных веществ, жесткий технологический регламент, обуславливающий непрерывное автоматическое введение в технологическую линию материалов упаковки и тары. Научно обоснованное применение материалов упаковки и специальных форм упаковки обычно способствует повышению качества лекарств, не говоря уже об эстетической стороне дела. Разработке и исследованию новых материалов упаковки и тары, а также созданию видов упаковок в современном производстве лекарств придают большое значение.

Повсеместное требование необходимости нормирования и даже полного исключения из лекарств микроорганизмов, которые могут обусловить процессы порчи лекарственных и вспомогательных веществ, заставляет изыскивать новые эффективные способы стерилизации. Идеальным считается такой способ производства лекарств, при котором полностью исключается возможность микробного обсеменения: замкнутые автоматические линии с подпором стерильным инертным газом изнутри и стерилизацией мест и объектов, опасных в смысле инвазии микробами.

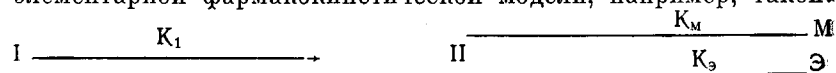
Прогнозирование сроков годности лекарств представляет особый интерес для теории и практики лекарствоведения. Известно, что физический срок сохранности препарата в обычных условиях определяется систематическим анализом тех или иных его лекарственных форм в течение всего периода хранения. Как правило, это занимает много времени и мало устраивает современную фармацевтическую промышленность, ориентирующуюся на быструю смену технологических режимов. Разработка модели «ускоренных методов хранения» препаратов с использованием закономерностей химической кинетики и математических методов расчета получила в настоящее время достаточное распространение. Методы ускоренного хранения лекарств разрабатываются большим числом фармацевтических лабораторий.

Проблема создания оптимальных лекарственных форм новых препаратов в современных условиях имеет принципиально иной, отличающийся от прежней формулировки смысл. Это в полном объеме биофармацевтическая проблема. Речь идет не только об удобной для хранения, транспортировки и приема лекарственной форме, что подразумевалось в добиофармацевтический период, но и о лекарственной форме, обеспечивающей максимум биологической (физиологической) доступности препарата. Указанная проблема является фундаментальной, одной из центральных проблем современной теории фармации. Ее решение — это решение проблемы терапевтической неэквивалентности лекарств. Практически создание оптимальной лекарственной формы означает научное решение проблемы фармацевтических факторов. Вот почему над ее решением трудятся большие исследовательские группы и она подчиняет себе ряд фармацевтических проблем, в том числе одну из наиболее современных — создание моделей абсорбции лекарственных веществ при различных путях их введения.

Наряду с биофармацевтической концепцией весьма существенное влияние на решение теоретических и прикладных аспектов современной технологии лекарств оказывают такие быстро прогрессирующие отрасли лекарствоведения, как фармакокинетика, клиническая фармация и клиническая фармакокинетика.

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ О ФАРМАКОКИНЕТИКЕ

Биофармацевтическая концепция базируется на строго научных, полученных в эксперименте *in vivo* данных фармакокинетики — отрасли лекарствоведения, предметом изучения которой являются процессы абсорбции, метаболизма, распределения и элиминации лекарственных веществ. Важнейшим инструментом фармакокинетического исследования является определение концентрации препаратов и их метаболитов в биологических жидкостях (кровь, лимфа, спинномозговая жидкость, экстрацеллюлярная жидкость, моча, слюна и т. д.), в тканях и органах. В этом случае о судьбе препарата, введенного в организм, легко составить схематическое представление по элементарной фармакокинетической модели, например, такой:



I — количество препарата в желудочно-кишечном тракте;
II — количество препарата, абсорбированного организмом;
M — метаболиты; E — элиминирование препарата; K_1 , K_2 , K_3 — константы.

В огромном количестве опытов с различными группами лекарственных веществ установлено, что после абсорбции препарата и более или менее быстрого достижения равновесия концентрационного градиента в плазме крови и различных тканях и системах организма концентрация действующего вещества начинает равномерно уменьшаться вследствие элиминации. Элиминация препарата из плазмы крови (снижение концентрации препарата в плазме) пропорциональна концентрации препарата в плазме. Обычная элиминация лекарственных веществ из кровяного русла, несмотря на сложность процессов и наличие различных механизмов, протекает обычно по типу реакции I порядка, и, как правило, скорость элиминации пропорциональна концентрации препаратов в плазме крови, которая в свою очередь обуславливается характером процесса абсорбции препаратов.

Независимо от того, вводится ли лекарственное вещество перорально или парентерально, оно должно, прежде чем достигнет своего рецептора, проникнуть через одну или несколько полупроницаемых мембран. По обе стороны каждой из преодолеваемых мембран концентрация лекарственного вещества непрерывно снижается в результате его депонирования, инактивации и выведения. Скорость проникновения вещества в клетку определяется по уравнению:

$$\frac{dm}{dt} = -KS(C - C_0),$$

где $C - C_0$ — разность концентраций вещества между клеткой и окружающей средой; K — константа проницаемости.

Проникновение вещества может происходить в направлении, противоположном концентрационному градиенту; такой перенос называют активной транспортировкой. Он требует со стороны организма определенных энергетических затрат. Активной транспортировке подвергаются, как правило, продукты нормального метаболизма.

При всем разнообразии строения и физико-химических свойств молекул проникающих веществ существует в основном два способа их проникновения в клетку:

- 1) через субмикроскопические, заполненные водой поры, пронизывающие протоплазму и соединяющие ее с внешней средой;

- 2) за счет растворения в липидах, входящих в состав протоплазмы и особенно ее поверхностных слоев.

Первый из этих способов проникновения свойствен молекулам водорастворимых веществ, а также ионам, второй — характерен для проникновения молекул водонерастворимых органических соединений.

Липидный слой биологической мембраны противостоит проникающему лекарственному веществу не только как инертный барьер. Само лекарственное вещество может вызвать резкие изменения в структуре клеток или окажет существенное влияние на скорость всасывания данного вещества. Так, для лекарственных веществ (спазмолитики, антигистаминные) вызывает изменения осмотического давления и формы клеток, что может привести к развитию отрицательных эффектов данных препаратов.

Депонирование лекарственного вещества после проникновения в биологический субстрат может происходить, например, в липидах (для жирорастворимых лекарственных веществ типа тиопентала) путем связывания с нуклеофильными кислотами или хондроитином (для катионных соединений типа мепакрина — акрихина), за счет связывания с сывороточным альбумином (для анионных соединений типа дикумарина и сумарина). Процессы депонирования обычно легко обратимы. В ряде случаев депонирование оказывается фактором благоприятным, когда, например, за счет запасов обеспечивается поддержание постоянного уровня лекарственного вещества в крови. Однако депонирование может сыграть и неблагоприятную роль. Так бывает, например, когда после обычной дозы спотворного человека не в состоянии проснуться на следующее утро.

Всасывание, распределение и выведение препаратов из организма являются взаимосвязанными процессами, протекающими во времени. Обычно распределение лекарственного вещества происходит тотчас же по мере поступления его в организм в результате выравнивания концентрации препарата в крови и различных тканях. Однако это бывает далеко не во всех случаях. Имеется большое число лекарственных веществ, концен-

трации которых в крови и различных тканях различаются в сотни и тысячи раз. В частности, при инъекциях бензилпенициллина концентрации антибиотика в центральной нервной системе и в крови относятся как 3:100; при инъекциях тиопентала даже через 3 ч концентрация препарата в жировой ткани в среднем в 10 раз выше, чем в плазме крови, а обычным соотношением концентраций мепакрина являются: легочная ткань — плазма 1:5000, печень — плазма 1:21 000.

В процессе распределения препаратов, помимо физико-химических закономерностей и избирательного сродства некоторых лекарственных веществ к отдельным биологическим структурам, огромная роль принадлежит белковой фракции плазмы крови. Именно протеины, более или менее прочно связывая препараты, нарушают их перенос через клеточные и системные мембраны, блокируют проникновение через гистогематические барьеры, желудочно-кишечный эпителий, нарушают экскрецию препаратов посредством гломерулярной фильтрации. Это касается большой группы лекарственных веществ — сульфаниламидов, тетрациклинов, пенициллинов, химиотерапевтическая активность которых в связанном с белками состоянии практически исчезает.

Важнейшим фармакокинетическим показателем является скорость элиминации препаратов из организма. Определение характера элиминации играет наиболее существенную роль при разработке стратегии назначения препаратов — частоты их приема, дозирования, способов введения, которые определяют константой скорости элиминации или периодом биологического полусуществования препарата. Процесс элиминации охватывает ряд одновременно протекающих процессов. Наиболее важными из этих процессов являются биотрансформация (превращение лекарственных веществ в организме в другие соединения, как правило, более полярные, растворимые в биожидкостях организма) и почечная экскреция неизмененных лекарственных веществ. Менее существенными путями элиминации являются альвеолярные — выведение препаратов легкими, а также с желчью в случае отсутствия их реабсорбции в кишечнике (если же выделенные с желчью лекарственные вещества вновь всасываются в кишечнике, то имеет место особый тип фазы распределения — кишечно-печеночный цикл), выведение с потом, слюной, слезной жидкостью и т. д.

Биотрансформация лекарственных веществ осуществляется одновременно или последовательно протекающими реакциями: окислительными, восстановительными, гидролиза, конъюгации и т. д. Так, например, левомецетин подвергается окислению, деметилированию, гидроксигированию и затем конъюгированию сульфатами и глюкуронидом (посредством глюкурониловой трансферазы). На характер биотрансформации препаратов в организме людей значительное влияние оказывают факторы

самой разной природы — возраст, пол, характер заболевания, индивидуальные особенности макроорганизма, прием других лекарственных препаратов и т. д. Так, новорожденные и дети младшего возраста характеризуются слабой активностью конъюгирующих систем (в частности, глюкуронилтрансферазой). Активность микросомальных ферментов бывает значительно пониженной и у пожилых и престарелых людей. Метаболизирующая функция ферментов может резко изменяться при различных заболеваниях. Так, при сахарном диабете резко возрастает скорость биотрансформации парааминобензойной кислоты, которая, наоборот, значительно угнетается при гипертиреозе. Индивидуальные различия биотрансформации лекарственных веществ имеют генетическое происхождение. Они изучаются новой наукой — фармакогенетикой. Различные лекарственные вещества, назначенные пациенту в процессе основной фармакотерапии, могут влиять на динамику биотрансформации. Например, хлоралгидрат в процессе назначения антикоагулянта — бисгидроксикумарина — стимулирует превращение последнего в организме; фенobarбитал стимулирует активность глюкуронилтрансферазы и тем самым способствует реакции конъюгации (синтеза); анаболический стероид метандростенолон угнетает биотрансформацию оксифенилбутазона и т. д. На характер биотрансформации и элиминации особое влияние оказывают скорость абсорбции лекарственного вещества и его количество: при быстрой абсорбции значительных количеств препарата вследствие истощения метаболизирующих систем меняется обычный спектр элиминирующих метаболитов.

ПОНЯТИЕ О КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАЦИИ

Предметом клинической фармации в широком смысле является собственно фармакотерапия, иными словами, весь комплекс мероприятий, связанных с выбором в каждом конкретном случае заболевания лекарственного препарата, его оптимальной лекарственной формы, дозирования, сроками назначения, возможными побочными эффектами и мерами их профилактики, включая учет возможных генетических аберраций и т. д., а также вопросы диеты, учета отклонений от предписанной схемы лечения, возможности замены препарата другим, допустимости совместного назначения сочетаний лекарственных веществ и т. д. При этом основной обязанностью клинического фармацевта как практического работника конкретного лечебного учреждения является консультация врачей-специалистов по всем вопросам, относящимся к лекарственной терапии конкретных больных. Клинический фармацевт — это консультант, несущий ответственность за эффективность и безопасность лекарственного вмешательства у индивидуальных больных данного лечебного учреждения. В данном аспекте клинический фар-

мацевт становится такой же постоянной фигурой больничной палаты, как и лечащий врач, в обязанности которого наряду с диагностикой входит выбор методов лечения.

Введение в практику здравоохранения клинических фармацевтов, ставшее уже в ряде стран необходимым условием осуществления медицинского обслуживания на современном научном уровне около 20 лет назад, в значительной степени повысило эффективность здравоохранения. Весьма существенное место в работе клинического фармацевта занимают сбор демографических данных, вопросы статистики заболеваний, тщательный учет отклонений эффективности фармакотерапии, регистрации побочных реакций на назначение лекарств, консультации больных о способах приема препаратов и возможных вызванных ими побочных реакциях, о режиме труда, отдыха, питания, контроль приема лекарств хроническими больными и т. д.

В обязанности клинического фармацевта специализированных лечебных учреждений входит также выполнение определенных медицинских манипуляций — внутрисосудистые инъекции и управление лечебно-диагностической аппаратурой. В этом случае клинический фармацевт выполняет дополнительные функции непосредственного помощника врача. Так, в бригадах неотложной медицинской помощи клинический фармацевт обязан обеспечить выбор необходимого эффективного лекарственного препарата и рекомендовать его врачу, руководителю данного мобильного медицинского коллектива. Клинический фармацевт должен иметь в этом случае запас, включающий не менее 500 наименований лекарств и соответствующих средств. Клинический фармацевт при оказании реанимационной бригадой неотложной медицинской помощи обязан постоянно информировать врача о дозе препарата, вероятных осложнениях, а также рекомендовать необходимую медицинскую аппаратуру и уметь управлять используемой медицинской техникой. Особенно многообразна и сложна деятельность клинического фармацевта в больницах и амбулаториях, курирующих больных с хроническими заболеваниями. В этом случае клинический фармацевт отпускает больным лекарства, инструктирует их о способах приема лекарств, контролирует лекарственную терапию, следя за своевременностью и правильностью приема препаратов хроническими больными. Обязанностями клинического фармацевта в этом случае являются также напоминание больным о необходимости повторения рецепта, расчет доз в зависимости от длительности лечения и состояния больного, подробное объяснение больному его состояния и знакомство с его заболеванием, особенностями течения при выбранных схемах лечения. Клинический фармацевт рассказывает больному о возможных побочных действиях фармакотерапии заболевания, о хранении лекарств, предписывает диету, указывает на допустимые физи-

ческие нагрузки, допустимость приема других лекарств, необходимость исключения приема алкоголя в процессе основного лечения.

Клинический фармацевт обязан следить за возможными аллергическими реакциями на лекарства и вести подробную историю фармакотерапии, оценивая эффективность лекарственного вмешательства и выбор лекарств, а также осуществлять мероприятия по борьбе с уже развившимися побочными реакциями. При встрече с больными клинический фармацевт выясняет его физическое и психическое состояние, оценивает данные клинических анализов, в ряде случаев выполняет их сам, и после сопоставления результатов принимает решение о продолжении или отмене назначения препарата или отмене одного лекарства с целью замены его другим.

ПОНЯТИЕ О КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОКИНЕТИКЕ

Становление клинической фармакокинетики как специфической отрасли лекарствоведения связано с общим прогрессом фармакотерапии и фармакогенетики и достижениями биофармации, общей фармакокинетики, клинической фармакологии, аналитической химии. Клиническая фармакокинетика — это наука о процессах всасывания, распределения и элиминации конкретного лекарственного препарата в каждом конкретном случае. Основная задача фармакокинетики — найти оптимальный вариант достижения максимальной эффективности лекарства в конкретном случае при сведении к минимуму побочных действий препарата. В отличие от общей фармакокинетики клиническая фармакокинетика ставит своей целью решение вопросов фармакотерапии индивидуального больного (дозирование, время приема препарата, путь введения лекарства, вид лекарственной формы), исходя из вида заболевания, особенностей его течения у данного больного, физиологического состояния, результатов фармакогенетического исследования, функции почек, концентрации альбуминов в плазме крови, показателей крови, характера предшествующего лекарственного вмешательства и т. д., а также свойств и особенностей предписанного лекарства. Особое внимание клиническая фармакокинетика при этом уделяет оценке эффективности фармакотерапии путем определения содержания препаратов (их метаболитов) в плазме крови и состоянию биохимических показателей органов и тканей больного. Клиническая фармакокинетика анализирует все случаи индивидуальных отклонений фармакотерапии, необычные реакции в ответ на введение лекарств или их неэффективность и дает обоснованные рекомендации врачу и клиническому фармацевту относительно целесообразных путей изменений лекарственного вмешательства в каждом конкретном случае (изменение доз, времени приема препарата в связи с хронобиологиче-

скими или генетическими, а также возрастными и другими особенностями, замена одного препарата другим и т. д.).

Сферой деятельности клинической фармакокинетики является определение биологической доступности лекарств, эффективность которых обычно варьирует у индивидуальных больных, а также препаратов, для которых установлена возможность побочных реакций, определение почечного клиренса, вероятного объема распределения препарата и т. д.

Клиническая фармакокинетика в каждом индивидуальном случае концентрирует всю информацию, касающуюся индивидуального больного и его болезни, а также данные о свойствах препарата и его фармакокинетических и фармакологических особенностях и, базируясь на данных точного анализа содержания в биологических жидкостях пациента назначенного лекарства и вызванных им реакциях больного организма, планирует, рассчитывает и контролирует, т. е. осуществляет индивидуальную фармакотерапию. Таким образом, клиническая фармакокинетика действительно создает основу проведения индивидуального лечения современными препаратами, используя достижения науки для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии. В этом случае в отделении, например на 100 больных, страдающих одним и тем же заболеванием, одновременно осуществляется столько типов фармакотерапии, сколько имеется больных, в нашем случае — 100. Это значит, что каждый больной получает лекарства, эффективные только для него, безопасные для него, по индивидуальным схемам на фоне индивидуальной диеты, режима сна и т. д.

Значение клинической фармакокинетики особенно велико в тех случаях, когда фармакотерапия осуществляется препаратами, характеризующимися существенными различиями в распределении, всасывании, биотрансформации и элиминации, связанными с индивидуальными особенностями пациентов. К таким препаратам относятся лидокаин, дигоксин, дигитоксин, хинидин, новокаиномид, пропранолол, имипрамин, нор-триптилин, амитриптилин, дифенилгидантоин, препараты лития, теофиллин, препараты салициловой кислоты.

Клиническая фармакокинетика составляет научную основу и базис клинической фармации и самым тесным образом связана с клинической фармакологией и методами анализа. В условиях современной клиники деятельность в области клинической фармакокинетики реализуется в лаборатории, оснащенной новейшей медико-биологической аппаратурой, позволяющей осуществлять радиоиммунное определение препаратов, хромато-масс-спектрометрию, флуорометрию, спектрофотометрию, газожидкостную хроматографию и т. д. По клинической фармакокинетики специализируются фармацевты. Первая лаборатория клинической фармакокинетики была открыта в 1972 г. В настоящее время в некоторых странах во всех крупных больни-

цах и госпиталях имеются лаборатории клинической фармакокинетики.

Среди сложных задач, стоящих перед современной фармацевтической технологией, особое место занимают вопросы, возникающие в связи с развитием так называемого морского лекарствоведения — направления в медицине, которое ставит своей целью поиск биологически активных веществ — потенциальных лекарств — во флоре и фауне Мирового океана. Это направление, официально утвердившееся в конце 60-х годов нашего столетия, имеет огромную перспективу: на фоне резко истощившихся сырьевых источников лекарств суши морские организмы представляют собой богатейший девственный заповедник.

К настоящему времени на наличие биологически активных веществ обследовано менее 1% обитателей Мирового океана, количество видов которых значительно превышает число видов, обитающих на суше.

Среди огромного разнообразия биологически активных веществ, выделенных из морских организмов, открыты многочисленные соединения, представляющие особую ценность для практической и теоретической медицины. Это прежде всего простагландины — группа уникальных по своей активности и спектру фармакологического действия производных гидроксиглированных пентациклических полиеновых кислот и биологически активные вещества кардиотонического, нейротропного, цитостатического и миотропного действия — эйтакретин, тетродотоксин, сурататоксин, палитоксин и т. д. Отдельные «лекарства моря» уже применяются в клинической практике — морские организмы являются также поистине неисчерпаемым источником различных вспомогательных веществ, уже нашедших применение в качестве основ для мазей и суппозиторий, скользящих и склеивающих веществ в производстве таблетированных препаратов, эмульгаторов загустителей и стабилизаторов в производстве суспензий и эмульсий, пролонгаторов действия лекарственных веществ, например давно используемых в производстве диуретических форм инсулина и гепарина, и т. д.

Новое направление в медицине — морское лекарствоведение — в значительной степени расширило творческие и производственные возможности фармацевтической науки вообще и особенно фармацевтической технологии, способствовало совершенствованию процессов классической экстракции, очистки, методов сушки, кристаллизации и идентификации препаратов, а также разработке новых способов извлечения и очистки соединений и созданию нового технологического оборудования. При этом особенно быстрыми темпами происходило взаимообогащение теории и практики фармацевтической науки, морской биологии и биохимии, что несомненно оказало огромное влияние на уровень современной технологии лекарств.

ЧАСТЬ ВТОРАЯ. ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ

Глава VIII

ПОРОШКИ (PULVERES)

Порошки относятся к числу наиболее древних лекарственных форм, применявшихся еще около 3 тыс. лет до н. э. и не потерявших своего значения до настоящего времени. Более того, лекарства, применяемые в форме тончайших (микронизированных) порошков, по своей эффективности превосходят все прочие твердые лекарственные формы и уступают лишь растворам.

В соответствии с определением ГФХ (статья № 565) порошки — твердая лекарственная форма для внутреннего и наружного применения, обладающая свойством сыпучести.

Различают порошки простые (*pulveres simplices*), состоящие из одного вещества, и сложные (*pulveres compositi*), состоящие из двух и более ингредиентов.

Порошки бывают дозированные (*pulveres divisi*), т. е. разделенные на отдельные дозы для удобства и точности приема, и недозированные, неразделенные (*pulveres indivisi*), отпускаемые общим весом в единой упаковке.

Как правило, порошки для внутреннего употребления прописываются в дозированном виде, т. е. являются разделенными. Порошки для наружного применения, наоборот, чаще всего отпускаются в неразделенном состоянии.

Недозированные порошки для наружного применения отличаются большим разнообразием. Среди них различают присыпки (*pulveres aerosporii*), порошки для вдывания (*pulveres insufflatorii*), порошки для приготовления на дому примочек, полосканий, спринцеваний и других растворов и т. д. В зависимости от назначения масса их колеблется от 5 до 200 г.

Обычными вспомогательными веществами при изготовлении порошков лекарственных веществ являются разбавители, применяемые в случае порошкования ядовитых и сильнодействующих препаратов, прописываемых в весьма малых дозах, и растворители — чаще концентрированные растворы этилового спирта или эфира. Как правило, в качестве разбавителя используются молочный сахар (лактоза) и свекловичный сахар (сахароза).

Сахар молочный (*Saccharum lactis*, ГФХ, статья № 589) представляет собой кристаллический белого цвета порошок без запаха, слабо сладкого вкуса, хорошо растворимый в воде. Лактоза наряду с сахарозой (обычным сахаром) является дисахаридом, встречающимся в природе в свободном состоянии. Обычно лактоза содержится в молоке (4—5%), из сыворотки которого она и может быть получена. Отличительной особенностью лактозы по сравнению с сахарозой является незначительная гигроскопичность, что делает особенно удобной применение лактозы при разбавлении порошков лекарственных веществ, выписанных в малых количествах. В этом отношении довольно удачной оказалась плотность лактозы 1,52 г/см³, которая мало отличается от плотности ряда лекарственных веществ, например многих алкалоидов и гликозидов.

Однако следует иметь в виду, что так называемая индифферентность лактозы весьма относительна; это вспомогательное вещество может вступать в различного вида взаимодействия как с другими вспомогательными веществами лекарства, так и с действующими ингредиентами. Следствием подобного рода взаимодействий может быть изменение активности лекарственного вещества вплоть до полной его инактивации или, чаще, изменение процессов его абсорбции.

Сахар свекловичный (*Saccharum*) — белые твердые куски мелкокристаллического строения, бесцветные кристаллы или белый микрокристаллический порошок без запаха, со сладким вкусом. Легко растворяется в воде, образуя раствор нейтральной реакции; нерастворим в абсолютном спирте, бензоле и хлороформе. Гигроскопичен. Получается из сахарного тростника и сахарной свеклы.

Как всякая лекарственная форма, порошки имеют определенные преимущества и недостатки. К преимуществам порошков относятся простота изготовления, фасовки и упаковки, точность дозирования, портативность, возможность отпуска медикаментов, несовместимых в иных лекарственных формах. Негативным свойством порошков является в ряде случаев их раздражающее действие на ткани, а также длительность процесса изготовления, возможность отсыревания, уменьшение стабильности препарата при измельчении и увеличение его реакционной способности. Одним из наиболее нежелательных свойств порошков как лекарственной формы является их постоянный контакт со слизистой оболочкой, начиная с ротовой полости и пищевода, что, по современным представлениям, является недопустимым в связи с возрастанием риска развития аллергических реакций и повреждающего воздействия на слизистые оболочки — ведь препарат должен соприкасаться со слизистой оболочкой в месте всасывания.

Технология порошков регламентируется общей статьей ГФХ.

Общая технология порошков

Процесс приготовления лекарственных порошков складывается из следующих стадий: измельчения, просеивания, смешивания, дозирования, упаковки и оформления.

Необходимость выполнения тех или иных технологических стадий или операций при изготовлении порошков зависит от рецептурной прописи, медицинского назначения порошков и ви-

да исходных препаратов. В соответствии с указанными факторами предъявляются различные требования в отношении степени размельчения, способа приготовления, упаковки и отпуска порошков.

Порошки, кроме своего состава и способа назначения, отличаются друг от друга также по агрегатному состоянию (кристаллические и аморфные), плотности, твердости, цвету, запаху и другим свойствам. Порошки животного и растительного происхождения, как правило, аморфные, окрашенные и отличаются от порошков минерального происхождения меньшей плотностью.

Некоторые порошкообразные вещества изменяются под воздействием света, кислорода, углекислоты и влаги воздуха (например, аминазин, апоморфина гидрохлорид, ртути окись желтая, кортизона ацетат и др.).

Многие порошки гигроскопичны, т. е. притягивают влагу (например, адреналина гидрохлорид, натрия хлорид, мочевины, гексаметиленetetрамин и др.).

Другие вещества, содержащие кристаллизационную воду, наоборот, сравнительно легко ее теряют («выветриваются»). К таким веществам относятся, например, натрия сульфат, магния сульфат.

Некоторые препараты (камфора, ментол, хлоралгидрат, фенолсалицилат и др.) легколетучи.

В результате смешивания нескольких порошкообразных веществ могут иметь место химическое взаимодействие между ними, изменение ряда физических свойств смеси: увеличение гигроскопичности, летучести, образование взрывоопасных смесей и т. д. Все это необходимо учитывать фармацевту при изготовлении порошков.

Измельчение и смешивание. Измельчение твердых лекарственных веществ, предназначенных для приготовления порошка, имеет двоякую цель: во-первых, это необходимо для более быстрого и полного достижения лечебного эффекта; во-вторых, тонко измельченные вещества лучше смешиваются, меньше расслаиваются при дозировании, а при рассматривании невооруженным глазом смеси таких веществ не обнаруживаются отдельные частицы ингредиентов, наличие которых в соответствии с указаниями ГФХ совершенно недопустимо.

Выполнение всех перечисленных требований достигается тем, что уменьшение размера частиц вещества при измельчении приводит одновременно к увеличению площади поверхности частиц этого вещества, называемой кратко суммарной поверхностью.

Увеличение суммарной поверхности частиц при их измельчении показано в табл. 7.

С увеличением суммарной поверхности частиц в огромной степени возрастает поверхность их контакта с другими веще-

Таблица 7

Зависимость суммарной поверхности от размера частиц, занимающих объем 1 см³

Величина грани частиц, мкм	Количество частиц в 1 см ³	Суммарная поверхность частиц, см ²
10 000	1	6
1000	10 ³	60
100	10 ⁶	600
10	10 ⁹	6000
1	10 ¹²	60 000
0,1	10 ¹⁵	600 000

ствами и материалами, что значительно увеличивает способность порошков к взаимодействию с ними. Так, при контакте их с жидкостью резко возрастает скорость растворения (для растворимых веществ), улучшается распределение среди частиц других твердых веществ при смешивании, увеличивается абсорбция (всасываемость, усвоение) при контакте с резорбируемой поверхностью (слизистая оболочка желудка или кишечника, ткани и жидкости организма).

Порошки, предназначенные для использования в виде вдываний и присыпок, а также в качестве дустов, должны быть очень тонко измельченными. То же относится к зубным порошкам. Содержание в них крупных и твердых частиц может привести к повреждению эмали зубов.

Нюхательные порошки (широко применяемые при гриппозных заболеваниях), наоборот, во избежание их попадания в гортань лучше измельчать до степени средней мелкости.

Присыпки для нанесения на раны, поврежденную кожу и слизистые оболочки должны быть по возможности тонко измельчены и приготовлены в асептических условиях, а если они выдерживают воздействие высокой температуры, то подвергаться и тепловой стерилизации.

Кристаллические порошки, предназначенные для растворения непосредственно перед употреблением их больным на дому, обычно отпускают из аптек без дополнительного измельчения.

Твердые вещества можно механически разрушить и измельчить до частиц желаемого размера раздавливанием, раскалыванием, разламыванием, резанием, распиливанием, истиранием, ударом и различными комбинациями этих способов (рис. 14).

При раздавливании тело под воздействием нагрузки деформируется во всем объеме и, когда внутреннее напряжение в нем превысит предел прочности сжатию, разрушается. В результате получают частицы разного размера и формы.

В процессе раскалывания тело разрушается на части в местах концентрации наибольших нагрузок. Получающиеся

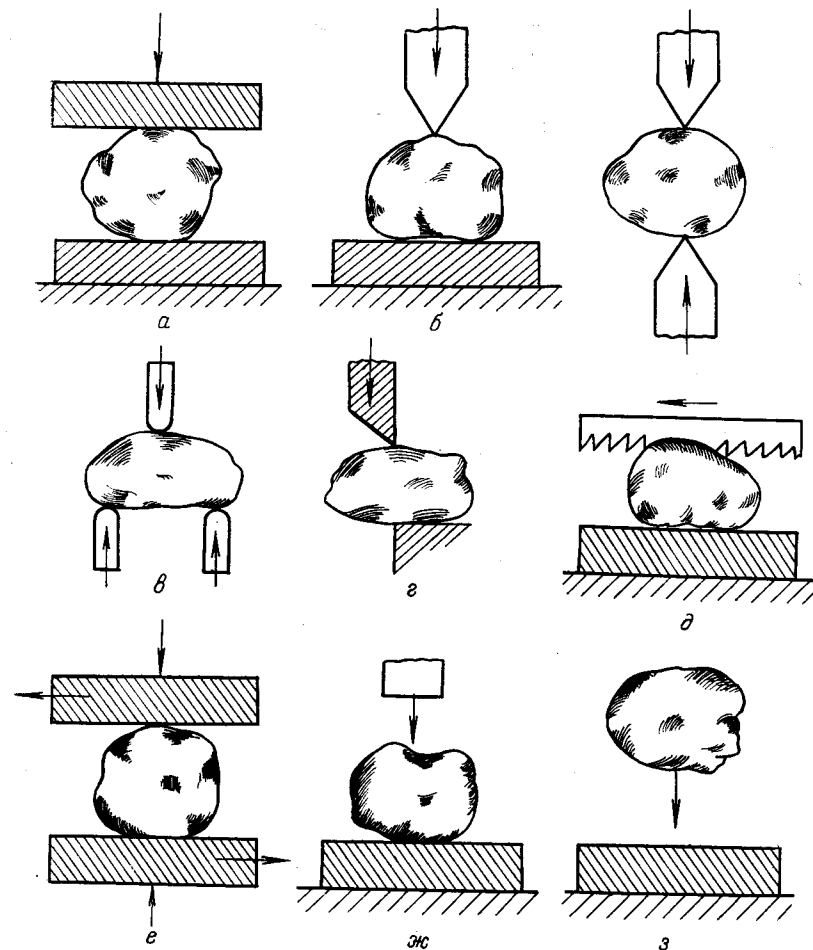


Рис. 14. Способы измельчения.

а — раздавливание, б — раскалывание, в — разламывание, г — резание, д — распиливание, е — истирание, ж — стесненный удар, з — свободный удар.

при этом частицы более однородны по размерам и форме, хотя последняя, как и при раздавливании, непостоянна.

Разламывание позволяет разрушить тело под действием изгибающих сил, причем размеры и форма частиц при разламывании примерно такие же, как при раскалывании.

Резание и распиливание приводят к делению тела на частицы заранее заданных размеров и формы.

При истирании тело измельчается под воздействием сжимающих, растягивающих, срезающих и раздавливающих сил. При этом получается мелкий порошкообразный продукт.

В результате удара тело распадается на части под воздействием динамической нагрузки. При сосредоточенной нагрузке получается эффект, подобный раскалыванию, а при нагрузке, распределенной по всему объему тела, — подобный раздавливанию.

Поскольку лекарственные вещества, как правило, представляют собой уже измельченные и по структуре твердого тела часто мягкие и вязкие материалы (как кристаллические, так и аморфные), при измельчении порошков обычно используется истирание в комбинации с раздавливанием. Истирание улучшает процесс тонкого измельчения, а главное, способствует более быстрому перемешиванию материалов, что особенно важно при изготовлении сложных порошков.

В настоящее время в аптеках при изготовлении порошков процессы измельчения и смешивания проводят одновременно с использованием древнего, но очень простого и удобного приспособления — аптечной ступки.

Ступки выпускаются разных форм и размеров и бывают фарфоровые, агатовые, металлические (латунные) и др. Чаще всего для повседневной работы пользуются фарфоровыми ступками, которые выпускаются в зависимости от рабочего объема семи размеров. Снаружи ступки покрывают глазурью; их внутренняя рабочая поверхность является пористой и матовой.

В зависимости от размера ступки подбирают пестик, который используют для измельчения помещаемых в ступку материалов. Пестик, как и ступка, изготавливается из фарфора. Фарфор относится к хрупким продуктам высокой твердости, устойчивым при умеренных нагрузках к истиранию, поэтому он наиболее пригоден для изготовления аптечных ступок.

Измельчая вещества в ступке, пестик вращают кистью руки без участия плечевого и локтевого суставов. При измельчении ядовитых и раздражающих слизистые оболочки веществ применяют закрытые ступки. Лицо при этом закрывают защитной марлевой маской с ватной прослойкой и надевают защитные очки.

При смешивании пестик должен вращаться с меньшим давлением на дно и стенки сосуда, чем при порошковании. В процессе смешивания, а также растирания вещество несколько раз снимают со стенок ступки и головки пестика с помощью целлулоидной пластинки так, чтобы порошок находился в центре ступки.

По мере использования рабочие поверхности пестика и особенно ступки сглаживаются, уменьшаются размеры пор, но одновременно ухудшаются свойства ступки как измельчающего аппарата. При измельчении лекарственных веществ небольшая часть их теряется в порах ступки. Заполняет поры главным образом вещество, растираемое первым, и при условии, что количество частиц мелкой фракции (мельче 40 мкм) до-

статочно велико. При изготовлении сложных порошков необходимо знать размер потерь лекарственных препаратов в ступках.

Проф. И. А. Муравьев и доц. В. Д. Козьмин экспериментально определили величину потерь для значительного количества твердых лекарственных веществ при измельчении в ступке № 1.

Для расчета потерь в ступках других размеров величину потерь, взятую для ступки № 1, умножают на коэффициент рабочей поверхности этих ступок, равный: для ступки № 2 — 2, для № 3 — 2, для № 4 — 3, для № 5 — 5, для № 6 — 10 и для № 7 — 17.

Для каждого номера ступки имеются максимальные загрузки, которые, по В. Д. Козьмину, не должны превышать $\frac{1}{20}$ объема ступки. В противном случае параметры процесса измельчения резко ухудшаются.

Измельчение не должно продолжаться слишком долго, так как при этом может уменьшиться суммарная поверхность порошка в результате слипания (агрегации) уже измельченных частиц друг с другом.

При измельчении и смешивании медикаментов, прописанных в одном рецепте, руководствуются следующими правилами. Измельчение начинают с ингредиента, терапевтически индифферентного, при этом происходит затиранье пор ступки. При отсутствии такового в прописи порошка первым измельчают вещество, которое теряется в порах ступки в наименьшей степени. Порошки крупнокристаллические обычно растирают раньше мелкокристаллических. Если составные компоненты порошка прописаны в разных количествах, смешение начинают с ингредиентов, прописанных в меньших количествах, постепенно добавляя остальные препараты.

Однородность смешения проверяют легким надавливанием пестика на собранную в центр ступки массу порошка. При надлежащем смешении не должно наблюдаться частиц, отличающихся от массы порошка размерами или окраской.

В зависимости от количественной характеристики прописи, свойств и соотношений отдельных ингредиентов возможны отклонения от общих правил смешения. Так, в случае, если соотношение между ингредиентами прописи не превышает 1:20, а общая масса порошка составляет несколько граммов (что обычно в аптечных условиях), допускается их одновременное смешение и измельчение. Этим достигаются экономия времени и повышение производительности труда.

Например, смесь глюкозы и аскорбиновой кислоты до равной степени дисперсности измельчается за 90—95 с, в то время как одна глюкоза — за 118—120 с. Смесь анальгина и фенацетина порошокуются за 80—82 с, фенацетин — отдельно за 93—95 с. Исключение составляют случаи, когда лекарственное ве-

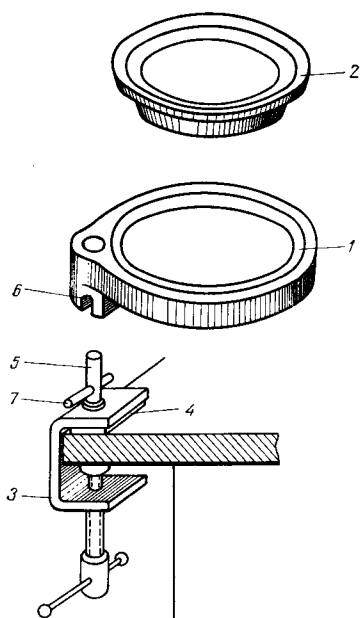


Рис. 15. Приспособление для закрепления ступок на столе (объяснение в тексте).

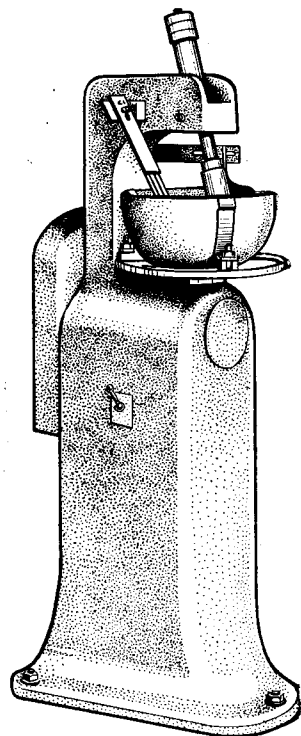


Рис. 16. Ступка на механическом приводе.

вещество должно измельчаться отдельно. Это относится к трудно-измельчаемым препаратам, которые с целью облегчения и ускорения измельчения порошокуются в присутствии эфира, спирта или их смеси. В данном случае эти жидкие компоненты играют роль поверхностно-активных веществ. Они облегчают процесс механического разрушения твердого тела, давая расклинивающий эффект и адсорбируясь на поверхности мельчайших частиц, препятствуют их агрегации (слипанию), стабилизируют порошкообразную массу. Так, лекарственные вещества типа камфоры, фенилсалицилата, пентоксила, ментола измельчают в присутствии 10 капель спирта или 15 капель эфира на 1 г вещества. Борную или салициловую кислоту удобно измельчать с 5 каплями спирта или 8 каплями эфира на 1 г. То же количество жидкости можно использовать при растирании натрия тетрабората или стрептоцида.

Летучие растворители применяют также при растирании ядовитых веществ (например, ртути дихлорида) для уменьшения пылеобразования.

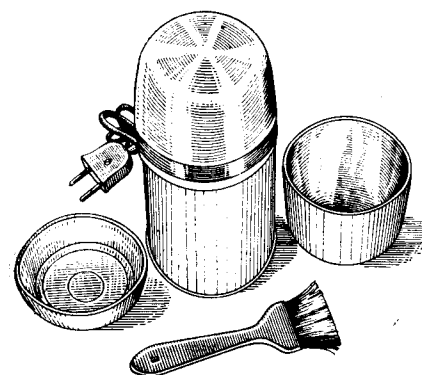


Рис. 17. Мельница Исламгулова.

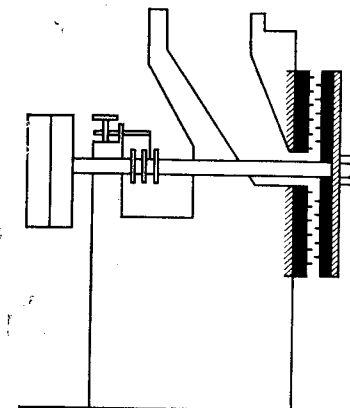


Рис. 18. Мельница «Эксельсиор» (схема расположения дисков).

Измельчая вещества в ступке, держат ее левой рукой, плотно прижимая к столу. С целью облегчения пользования ступкой предложены различные приспособления для ее крепления на столе. Так, во Всесоюзном научно-исследовательском институте фармации (ВНИИФ) разработано приспособление для закрепления ступок (рис. 15), состоящее из ступкодержателя (1), станины (3), сменных резиновых колец (2) с резиновой прокладкой (4), защищающей поверхность стола от повреждений. Струбцину закрепляют на столе, на штырь (5) насаживают ступкодержатель так, чтобы прорези в ступке (6) совпали с фиксатором (7) на штыре. Затем в металлическое кольцо ступкодержателя помещают соответствующее резиновое кольцо, в котором и закрепляют ступку.

При внутриаптечных заготовках порошков по часто встречающимся прописям целесообразно использовать ступки на механическом приводе. Одна из них изображена на рис. 16. Эта машина-ступка предназначена для измельчения в крупных фарфоровых ступках диаметром 300—400 мм. Ступку укрепляют на вращающейся столешнице. Пестик вращается совершенно свободно, причем в зависимости от характера растираемой массы его можно утяжелять насаживаемыми на него гириями. Внутри ступки опускается специальная целлулоидная лопаточка, плотно прилегающая к ее стенке и непрерывно подводящая измельчаемый материал от краев ступки к ее середине.

Для измельчения твердых лекарственных веществ взамен ступок предложено большое количество малогабаритных аппаратов различной конструкции. К их числу относится мельница конструкции Исламгулова (рис. 17). Внешне она напоминает электрическую кофейную мельницу, в которой измельчающая

камера укорочена до уровня ножа, вращающегося со скоростью до 18 000 об/мин. При такой большой скорости вращения измельчаемый материал превращается в вихревую струю, ударяющуюся о крышку мельницы, навинчивающуюся на нее сверху и имеющую форму перевернутой ступки. Все ингредиенты смеси для приготовления порошка высыпают в крышку-ступку, накрывают мельницей в положении сверху вниз, затем мельницу переворачивают, включают электродвигатель и в течение 1—2 мин производят измельчение с одновременным смешением. После измельчения мельницу вновь переворачивают (при этом измельченный материал пересыпается в крышку-ступку) и крышку-ступку отвинчивают. При необходимости порошок, оставшийся около ножа, сметают в крышку щеткой.

Порошкование изрезанных лекарственных растений, поступающих в аптеку в заводской картонной упаковке или в мешках, удобнее всего производить с помощью малогабаритных (лабораторного типа) дисковых или шаровых мельниц. Из дисковых удобны мельницы типа «Эксцельсиор» (рис. 18) с диаметром диска до 100 мм. Однако они редко дают очень мелкие порошки; обычно после использования мельницы прибегают к помощи ступки. Успешность измельчения лекарственного растительного материала зависит от сухости измельчаемого сырья. При необходимости измельчаемые растения перед порошкованием подсушивают в сушильном шкафу при температуре, гарантирующей сохранность действующих веществ (40—50 °C). Так же целесообразно поступать и с кристаллическими веществами, особенно гигроскопичными, если они увлажнены.

Просеивание. Целью просеивания является отделение при получении порошков слишком мелких или крупных фракций, т. е. получение материала с достаточно близкими по размеру частицами.

К ситовой характеристике измельченности (дисперсность) в условиях аптеки прибегают редко, в основном при измельчении лекарственного растительного сырья. В этом случае руководствуются фармакопейной шкалой сит, приведенной в статье ГФХ «Измельчение и просеивание» (с. 857). В соответствии с этой статьей для разделения измельченных частиц могут быть использованы сита 16 номеров с размером отверстий от 0,1 до 10 мм.

Чаще всего используют сито № 61¹ (0,1 мм) и № 38 (0,16 мм). Первое из них применяют при измельчении материала для глазных порошков, присыпок и порошков для вдыханий, второй — для большинства остальных порошков.

До 0,16 мм (сито № 38) измельчают препараты, для которых не указана степень измельченности.

¹ Номера сит устанавливаются соответствующими Государственными общесоюзными стандартами.

Для просеивания используют стандартные наборы сит с ободками диаметром 150—200 мм. При просеивании сито вставляют в доннышко и сверху закрывают крышкой.

Просеивание с помощью закрытых сит особенно важно в тех случаях, когда просеиваемое вещество является ядовитым; крышка предотвращает распыление ядовитой пыли. В этих случаях крышку рекомендуется открывать не сразу после просеивания, а через 20—30 с: за это время пыль внутри сита успевает осесть. Все операции с ядовитыми веществами лучше проводить под тягой и с использованием респираторов.

Дозирование. Порошки дозируют (разделяют на отдельные дозы) двумя способами, характерными вообще для дозирования сыпучих материалов, — по массе и объемным.

Дозирование лекарственных порошков независимо от способа должно быть точным с тем, чтобы больной принял не больше и не меньше прописанной дозы. Однако абсолютно точное дозирование порошков практически невозможно: при ручном и даже при автоматическом дозировании всегда имеют место те или иные отклонения в отмеренной дозе. В ГФХ предусмотрено, что колебания в массе порошков не должны превышать следующих величин:

Масса порошка, г	Допустимые отклонения, %
До 0,1	±15
0,1—0,3	±10
0,3—0,5	±5
0,5—1,0	±4
Свыше 1,0	±3

Как видно из приведенных данных, чем больше отдельная доза, тем с большей точностью она может быть отмерена (по массе или объему). Однако на практике масса дозированных порошков обычно не бывает меньше 0,2 г и больше 1 г, так как в обоих случаях при приеме больной будет испытывать определенные неудобства. Обычно масса разделенных порошков колеблется в пределах 0,3—0,5 г.

Дозирование по массе является наиболее распространенным способом разделения порошков на дозы в условиях аптеки. Осуществляется, как правило, при помощи ручных аптечных весочков. До начала работы чашечки весочков необходимо протереть ватой, смоченной спиртом или смесью спирта с эфиром. Порошок из ступки на чашечку насыпают ложечкой из рога или пластмассы и после отвешивания высыпают из чашечки на бумажные капсулы, которые заранее раскладывают рядом на столе.

Чтобы после высыпания на чашечке не оставалось прилипших частиц порошка, рекомендуется при высыпании слегка постукивать ногтем указательного пальца по дну перевернутой чашки.

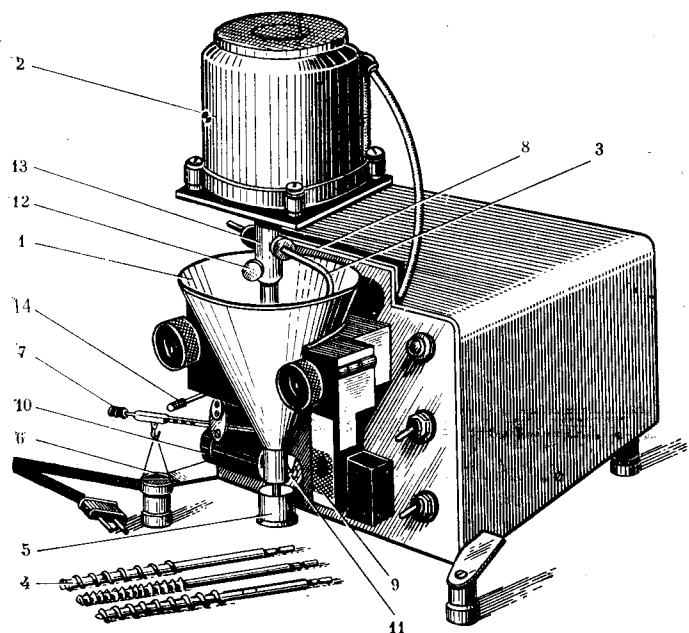


Рис. 19. Дозатор ДП-2 (объяснение в тексте).

После работы чашечки вытирают стерильными маленькими салфетками из марли или ватными тампонами. Салфетку и тампон следует применять только 1 раз, после чего выбрасывать. Вытирать чашечки весочков полотенцем и тем более руками недопустимо из гигиенических соображений.

Однако развешивание порошков с помощью ручных аптечных весочков является довольно трудоемкой операцией, требующей определенных навыков, особенно при дозировании значительных количеств порошков (например, при изготовлении дозированных порошков для лечебных учреждений или в запас). В этих случаях в аптечной работе с целью ускорения серийной расфасовки применяют сконструированный в ЦНИИФ дозатор порошков ДП-2. Этот дозатор по точности и скорости дозирования значительно (в 5 раз) превосходит все способы ручного дозирования.

Автоматически работающий дозатор ДП-2 (рис. 19) состоит из вертикального бункера вместимостью 140 см³ (1), над которым размещен электромотор (2), вращающий расположенную внутри бункера мешалку (3) и шнек (4). Под бункером смонтировано коромысло от ручных весочков ВР-5. На правом плече коромысла под выходным отверстием бункера подвешена дозирующая чашка (5) с откидным донышком, а на левом — чашка для разновесов (6). Для корректировки весов на коро-

мысле имеется регулировочный микровинт (7). Бункер, электромотор и весы смонтированы на шасси (8), под кожухом которого расположены детали контролирующей системы с фотозлементом и электромеханической системы ссыпания порошков. Фотодатчик (9) и осветитель (10) размещены на передней стенке кожуха шасси, а между ними помещен флажок (11), укрепленный на правом плече коромысла весов. Откидное дно дозирующей чашки имеет рычаг с противовесом, который удерживает дно заполненной чашки в закрытом положении и возвращает дно в исходное положение после опорожнения чашки. В комплект дозатора входят 4 шнека со спиральками разной геометрической формы и сечения. Шнеки крепятся винтом (12) в муфте (13), укрепленной на валу электромотора. В дозаторе предусмотрена система механических упоров и успокоителей (14), которые обеспечивают точность работы, устраняют раскачивание весов и гасят их колебания.

Перед работой дозатор настраивают на требуемую дозу, для чего укрепляют соответствующий шнек (№ 1 или 2 для дозы 0,5 г, № 3 или 4 для дозы свыше 0,5 г), обеспечивающий среднюю производительность 10—12 порошков в минуту.

Под дозирующую чашку кладут стопку капсул с отогнутыми для удобства с одной стороны кромками. При включении дозатора и переключении тумблера в положение «смешивание» шнек и мешалка вращаются по часовой стрелке и порошок из бункера в дозирующую чашку не поступает. После прогрева электронной лампы прибора (30—40 с) тумблер переключают в положение «дозирование». При этом шнек и мешалка меняют направление вращения и порошок начинает поступать в дозирующую чашку.

По мере заполнения чашки коромысло весов переходит в равновесное положение и флажок, укрепленный на коромысле, открывает луч осветителя, направленный на фотодатчик. В этот момент мешалка и шнек мгновенно останавливаются, дно чашки открывается и доза высыпается на подставленную бумажную капсулу. Пока капсулу заворачивают, цикл дозирования повторяется.

Роль фармацевта при работе с дозатором ДП-2 сводится к засыпанию порошка в бункер, своевременному помещению капсул под дозирующую чашку и заворачиванию капсул.

В последние годы рекомендован к применению усовершенствованный дозатор типа ДА-0,0015, обладающий большей производительностью и точностью работы.

Дозирование по объему. В аптечных условиях дозирование по объему осуществляется при помощи объемного дозатора ТК-3, созданного в ЦНИИФ (рис. 20). Ложечка-дозатор ТК-3, рассчитанная на расфасовку порошков массой от 0,2 до 1 г, состоит из металлического корпуса (1), сбрасывателя (2), собственно дозатора (3) и винта настройки (4).

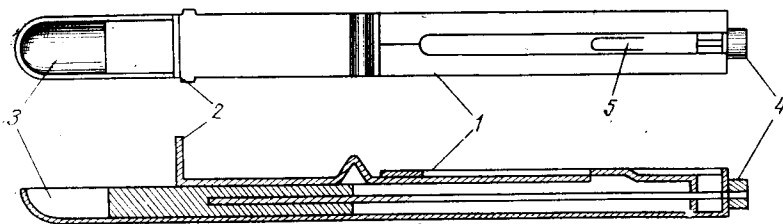


Рис. 20. Прибор ТК-3 для фасовки порошков (объяснение в тексте).

Перед работой с дозатором устанавливают заданную весовую дозу, для чего бункер погружают в порошкообразную массу прямо в ступке. Делая упор большим пальцем правой руки, продвигают сбрасыватель до отказа в сторону бункера и удаляют излишек порошка, держа дозатор над ступкой. Не снимая пальца, возвращают сбрасыватель в исходное положение, открывая тем самым бункер с отмеренной дозой порошка. Дозу высыпают на весы и проверяют ее массу. При несоответствии массы дозы прописанной добиваются заданной массы вращением винта настройки в ту или иную сторону, что приводит к увеличению или уменьшению объема бункера дозатора. После окончательного установления требуемой дозы дозатор готов к работе. В процессе работы бункером захватывают порошок, сбрасывателем удаляют его излишек и отмеренную дозу высыпают на заранее расположенные на столе перед фармацевтом бумажные капсулы.

Каждый раз после работы дозатор следует хорошо очищать, для чего его рекомендуется разбирать, поскольку порошок может забиться в корпус прибора. Разборку производят следующим образом. Надавливают на язычок-упор (5), находящийся в верхнем прямоугольном отверстии на верхней плоскости прибора, затем продвигают сбрасыватель вперед, после чего вынимают его из корпуса. Вращением головки винта настройки против часовой стрелки до конца освобождают и вынимают дозатор. Сборку дозатора производят в обратном порядке.

Дозатор ТК-3 ранее изготавливали из нержавеющей стали. В настоящее время его также делают из ударопрочного полистирола марки УП-1. Пластмассовый дозатор легче металлического, что облегчает работу с ним. Полистирол инертен к порошкообразным медикаментам, за исключением камфоры, бромкамфоры и ментола, при длительном контакте с которыми он растрескивается.

Точность дозирования с помощью всех приведенных дозаторов вполне отвечает требованиям ГФХ.

Неразделенные порошки, прописываемые обычно в пределах до 50 г, отпускаются из аптеки в единой упаковке и дозиру-

ются больными на дому в соответствии с указаниями врача (чайными ложками и т. п.).

Упаковка и оформление. Для упаковки дозированных порошков в большинстве случаев используют бумажные капсулы из белой гладкой бумаги фабричного изготовления или же нарезанные по мере надобности (*ex tempore*) в виде прямоугольников размером 7,5×10 см.

Вещества гигроскопические упаковывают в капсулы из восчаной (*charta cerata*) или парафинированной (*charta paraffinata*) бумаги, маслянистые, летучие, пахучие и склонные к адгезии порошки — в капсулы из пергаментной бумаги (*charta pergamenta*).

При необходимости скрыть неприятный вкус лекарства (например, хинина), устранить пачкающие свойства лекарственного вещества (например, метиленового синего или активированного угля), защитить лекарственное вещество от разрушающего воздействия желудочного сока дозированные порошки отпускают в крахмальных или желатиновых капсулах, которые поступают в аптеки в качестве упаковок — вместилищ для лекарственных веществ с химико-фармацевтических предприятий (их получение описано в части третьей «Технология лекарств заводского производства»).

Порошки, расфасованные в капсулы, отпускают больным в картонных коробках или склянках. Если в состав порошка входят летучие компоненты, его отпускают в склянках с плотно завинчивающимися пробками с полиэтиленовой прокладкой или в стеклянных пробирках с осмолкованной пробкой. Особо оформляют порошки, включающие ядовитые вещества.

Недозированные порошки отпускают в бумажных пакетах, мешочках, коробках, а также в стеклянных, пластмассовых и жестяных баночках.

Частная технология порошков

Многовековой опыт приготовления главным образом сложных порошков, а также применение достижений физики и химии твердого тела позволили выработать определенные правила, знание и соблюдение которых позволяют в минимальный срок получить порошок, отвечающий всем необходимым фармацевтическим требованиям. В сжатом виде эти правила изложены в статье ГФХ «Порошки».

Способы прописывания порошков. Недозированные порошки прописывают только одним способом: врач перечисляет лекарственные вещества, указывая их массу:

№ 1. Rp.: Streptocidi
Norsulfazoli āā 1,5
Benzylpenicillini natrii 25 000 ED
Ephedrini hydrochloridi 0,05

M. f. pulv. subtil.

S. Втягивать или вдуть в каждую ноздрю 3—4 раза в день

№ 2. Rp.: Magnesii oxydi 20,0

DS. По $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ чайной ложки 2 раза в день

Дозированные порошки выписывают двояко: врач выписывает лекарственные вещества общей массой, а затем указывает число доз, на которые они должны быть разделены:

№ 3. Rp.: Phenobarbitali 0,12

Amidopyrini 1,8

M. f. pulv. Divide in partes aequales N. VI.

S. По 1 порошку 3 раза в день

Такой способ прописывания порошков называется **разделительным**, так как выражение «divile in partes aequales» означает «раздели на равные доли» (числом 6). При приготовлении порошков, прописанных разделительным способом, фармацевт обязан тщательно проверить дозировку каждого лекарственного вещества путем деления его количества на число указанных доз.

В настоящее время значительно чаще прописывают порошки другим способом — **распределительным**.

№ 4. Rp.: Phenobarbitali 0,02

Amidopyrini 0,3

M. f. pulv. D. t. d. N. 6

S. По 1 порошку 3 раза в день

Такой способ прописывания более удобен, ибо прописываемые количества лекарственных веществ совпадают с теми обычными однократными дозами, которыми врач оперирует в повседневной работе.

Простые порошки. С каждым годом порошки, состоящие из одного ингредиента, занимают все меньшее место в рецептуре аптек. Если 10 лет назад простые порошки составляли около 25% всех изготовленных в аптеке порошков, то в настоящее время это количество уменьшилось до 10% экстенпоральной рецептуры порошков.

Технология указанных порошков весьма проста. Измельченными отпускаются те вещества, которые больные перед употреблением растворяют и которые по своей природе являются достаточно мелкодисперсными (каолин, ликоподий, крахмал, натрия гидрокарбонат и др.). Во всех остальных случаях лекарственные вещества измельчают так, как описано в общей части.

Дозированные порошки:

№ 5. Rp.: Streptocidi 0,5

D. t. d. N. 12

S. По 1 порошку 3 раза в день

Стрептоцид является кристаллическим, веществом, плохо растворимым в воде, поэтому для лучшего всасывания препарат должен быть растерт в мельчайший порошок.

№ 6. Rp.: Magnesii peroxidi 0,25

D. t. d. N. 12

S. По 1 порошку 3 раза в день

Поскольку препарат предназначен в основном для уменьшения кислой реакции содержимого желудка, его целесообразно тонко измельчить с целью увеличения реакционной способности.

№ 7. Rp.: Pulv. Secalis cornuti 0,5

D. t. d. N. 12 in charta pergamenta

S. По 1 порошку 3 раза в день

Вследствие плохой сохранности алкалоидов спорыньи и протокания находящегося в ней жирного масла порошок готовят только *ex tempore*. Отпускают, как это указано в рецепте, в капсулах из пергаментной бумаги, поскольку воощаная или парафинированная бумага пропускает жирное масло.

Недозированные порошки в зависимости от назначения отпускают в крупнокристаллическом неизмельченном состоянии или предварительно растирают.

№ 8. Rp.: Natrii sulfatis 25,0

D. S. Принять в $\frac{1}{4}$ стакана воды, запить 1—2 стаканами воды (слабительное)

Поскольку натрия сульфат перед употреблением растворяют в воде, в его дополнительном измельчении нет необходимости. Порошок отпускают в воощаной бумаге для предотвращения выветривания соли.

Белая глина представляет собой высокодисперсный порошок и поэтому в дополнительном измельчении не нуждается.

№ 9. Rp.: Boli albae 100,0

D. In sacculo chartaceo (в бумажном мешочке)

S. По 1—2 столовые ложки натощак; взболтать с водой (обволакивающее)

Сложные порошки. В состав сложных дозированных порошков для внутреннего применения входят разнообразные твердые лекарственные вещества. Иногда к ним добавляют в небольших количествах жидкие лекарственные вещества, например густые экстракты, настойки, эфирные масла. В ГФХ указано, что введение в состав порошков жидких ингредиентов не должно изменять основного свойства порошка — сыпучести.

Физико-химические особенности лекарственных веществ и многообразие их сочетаний в сложных порошках требуют различных приемов изготовления. Ниже указываются основные способы приготовления сложных порошков.

Дозированные порошки. При приготовлении сложных дозированных порошков разнообразие технологии определяется двумя основными типами рецептуры порошков: а) когда лекарственные вещества выписаны в равных или близких по дозировке количествах; б) когда они выписаны в существенно различающихся количествах.

В первом случае порядок смешивания и измельчения лекарственных веществ в подобранной в соответствии с их количеством ступке не имеет значения тогда, когда прописанные препараты имеют схожие значения плотности и объемной массы, твердости и других физических свойств.

№ 10. Rp.: Analgini
Amidopyrini āā 0,25
M. f. pulv. D. t. d. N. 20
S. По 1 порошку 2 раза в день

Поскольку физические свойства приведенных лекарственных веществ приблизительно одинаковы, их загружают в ступку № 5 в рассчитанном количестве (по 5 г каждого) в произвольной последовательности и измельчают с одновременным смешиванием.

В тех случаях когда физические свойства прописанных лекарственных веществ существенно различны, при измельчении и смешивании соблюдаются следующие правила. Если препараты отличаются друг от друга по величине кристаллов, то измельчение обычно начинают с крупнокристаллического порошка.

№ 11. Rp.: Osarsoli 0,25
Acidi borici
Glucosi āā 0,3
M. f. pulv. D. t. d. N. 20
S. Порошок для вдувания во влагалище (наружное)

В приведенном примере измельчение начинают с борной кислоты как порошка, имеющего более крупные кристаллы. Борную кислоту растирают со спиртом. Затем добавляют осарсол и глюкозу. После тщательного измельчения и смешивания порошок развешивают на 20 порций массой 0,85 г каждая.

Если препараты отличаются по трудности растирания, измельчение начинают с трудноизмельчаемого вещества с добавлением к нему по каплям спирта или спирта с эфиром.

№ 12. Rp.: Camphorae 0,1
Sacchari 0,2
M. f. pulv. D. t. d. N. 10
S. По 1 порошку 2 раза в день

Сахар растирают в ступке и высыпают на бумагу. Затем тщательно растирают камфору с 10 каплями 95% спирта и в 2—3 приема добавляют к ней сахар при тщательном перемешивании

до тех пор, пока полностью не улетучится растворитель. Готовый порошок развешивают на 10 доз по 0,3 г.

Если в состав сложного порошка входит и легкораспыляемое вещество, то его добавляют в измельчаемую смесь в последнюю очередь. О распыляемости вещества судят по его объемной массе (т. е. по массе порошка, свободно насыпанного в какой-либо сосуд, объем которого точно известен). Если поступить иначе, то много такого вещества будет потеряно при измельчении и смешивании в результате пылеобразования.

№ 13. Rp.: Pulv. folii Digitalis 0,1
Camphorae 0,3
M. f. pulv. D. t. d. N. 12
S. По 1 порошку 3 раза в день

В соответствии с ГФХ биологическая активность листьев наперстянки составляет 50—66 ЛЕД в 1 г. Препараты с меньшей активностью не применяются, препарат с большей активностью (нестандартный) применяют в меньшем количестве, чем указано в рецепте стандартного препарата. Соответствующий пересчет осуществляют по формуле ГФХ (статья № 349):

$$\frac{A \cdot B}{B}$$

где A — прописанное количество лекарственного растительного сырья, B — фактическое количество единиц действия в 1 г сырья, B — стандартное содержание гликозидов или алкалоидов в 1 г сырья.

Если, например, в аптеке имеется препарат с активностью 80 ЛЕД в 1 г, то на этикетке штангласа с ним указано: «В 1 г 80 ЛЕД стандартного препарата 0,83». Следовательно, для приготовления рецепта вместо выписанного общего количества стандартного препарата 1,2 следует взять порошка листьев наперстянки $1,2 \cdot 0,83 = 1,0$.

На весах для пахучих веществ отвешивают 3,6 г камфоры, смачивают 30—40 каплями 95% спирта и быстро растирают до удаления растворителя. Добавляют 1 г порошка листьев наперстянки и массу перемешивают до однородного состояния, следя за тем, чтобы камфора не сбивалась в комки. Полученную смесь развешивают по 0,38 г и отпускают в пергаментных капсулах. На сигнатуре отмечают: «Порошок листьев наперстянки в 1,0 80 ЛЕД = 1,0».

№ 14. Rp.: Bismuthi subnitrat
Magnesii oxydi āā 0,25
M. f. pulv. D. t. d. N. 10
S. По 1 порошку 3 раза в день

2,5 г висмута нитрата основного (тяжелый порошок) слегка растирают в ступке, после чего в 2—3 приема при осторожном

перемешивании добавляют 2,5 г магнезии окиси (легко распыляющейся порошок). Полученный сложный порошок развешивают на 10 порций по 0,5 г.

Иногда в состав сложного порошка входят красящие («пачкающие») ингредиенты. В этих случаях во избежание втирания красящих веществ в поры ступки и пестика (после чего ступку будет очень трудно отмыть) необходимо вначале растереть в ступке другие, бесцветные вещества.

№ 15. Rp.: Methyleni coerulei 0,1
Chinini hydrochloridi 0,3
M. f. pulv. D. t. d. N. 10 in caps. gel.
S. По 1 капсуле 3 раза в день

Вначале растирают неокрашивающее вещество хинина гидрохлорид, после чего постепенно при непрерывном смешивании добавляют частями метиленовый синий. Поскольку сложный порошок является «пачкающим», то для удобства приема его отпускают в желатиновых капсулах.

Если лекарственные вещества прописаны в существенно различающихся количествах, то измельчение начинают с вещества, прописанного в меньшем количестве. Однако при этом не следует забывать, что поры ступки необходимо предварительно затереть веществом, прописанным в большем количестве, с тем, чтобы как можно меньше было потеряно вещества, прописанного в меньшем количестве. Для затирания пор ступки целесообразно использовать вещество, являющееся более индифферентным.

№ 16. Rp.: Phenobarbitali 0,03
Papaverini hydrochloridi 0,02
Calcii gluconatis 0,5
M. f. pulv. D. t. d. N. 20
S. По 1 порошку 2 раза в день

Поры ступки вначале затирают кальция глюконатом, часть которого затем отсыпают на бумагу, оставляя в ступке количество, примерно равное количеству папаверина гидрохлорида. После этого в ступку добавляют последовательно при тщательном перемешивании сначала папаверина гидрохлорид, а затем фенобарбитал. В последнюю очередь в ступку добавляют при тщательном перемешивании отсыпанное количество кальция глюконата. Полученный сложный порошок развешивают на 20 порций по 0,55 г.

В ряде случаев в составе сложного порошка врачи прописывают сухие и густые экстракты или настойки:

№ 17. Rp.: Papaverini hydrochloridi 0,02
Extracti Belladonnae 0,03
Sacchari 0,3
M. f. pulv. D. t. d. N. 12
S. По 1 порошку 3 раза в день

Порошки готовят из густого экстракта красавки, из сухого экстракта 1:2 или из раствора густого экстракта 1:2 (ГФХ, статья № 253). Указанная в рецепте доза экстракта красавки относится к исходному густому экстракту. При использовании густого экстракта последний отвешивают на кружок фильтровальной бумаги (другой точно такой же кружок помещают на противоположную чашку весов), приклеивают к пестику, смачивают бумагу снаружи 2—3 каплями 90% спирта, после чего бумагу отделяют от пестика. В ступке сначала измельчают сахар, затем часть его высыпают, оставляя в ступке примерно 0,24 г, при тщательном перемешивании добавляют 0,24 г папаверина гидрохлорида и остальное количество сахара. После окончания смешения массу вновь высыпают из ступки, оставляя в ней около 0,36 г смеси, в которую добавляют несколько капель 90% спирта для быстрого смывания экстракта с пестика и распределения в смеси, а затем растирают с этой смесью густой экстракт, постепенно добавляя в ступку отсыпанную часть смеси сахара с папаверина гидрохлоридом. Порошки развешивают по 0,35 г и отпускают в вощаных капсулах.

При использовании сухого экстракта смешение осуществляют по общим правилам приготовления порошков с сильнодействующими веществами. Сухой экстракт берут в двойном количестве по отношению к густому, т. е. в данном случае 0,06 г на каждый порошок. Порошки развешивают по 0,38 г.

В случае применения раствора густого экстракта последний отмеривают каплями в соответствии с массой экстракта, содержащейся в одной капле (на штангласах с раствором густого экстракта красавки указывают это соотношение; например, «0,1 г густого экстракта = 8 каплям»). Готовят смесь по правилам приготовления порошков с жидкостями. Сначала перемешивают порошкообразные ингредиенты, отсыпают часть их из ступки, к оставшейся в ступке массе добавляют каплями раствор густого экстракта, смешивают и добавляют остальную часть порошков. Порошки развешивают по 0,38 г.

№ 18. Rp.: Phenyl salicylatis 0,3
Bismuthi subnitrat 0,2
Papaverini hydrochloridi 0,03
Tincturae Belladonnae gtt. III
M. f. pulv. D. t. d. N. 12 in caps. glutoid.
S. По 1 капсуле утром и вечером

Фенилсалицилат как трудно порошокующее вещество измельчают в присутствии 36 капель настойки красавки. Поскольку это количество жидкости слишком большое для данного порошка, измельчение ведут в горячей ступке (можно, налив в ступку кипятка, вылить его, после чего быстро насухо вытереть ступку полотенцем; можно нагревать ступку также в сушильном шкафу). К измельченному фенилсалицилату добавляют папавери-

на гидрохлорид, а затем висмута нитрата основной. Количество улетучившейся жидкой фазы (из настойки красавки) неизвестно, поэтому взвешивают всю массу порошка и делят полученную величину на 12. Отпускают порошок в глютоидных (обработанных парами формальдегида) капсулах с целью их растворения в кишечнике.

При смешении некоторых сухих веществ наблюдается более или менее сильное увлажнение (отсыревание) порошкообразной массы, приводящее к слипанию частиц порошка, а иногда к химическому взаимодействию между его компонентами. Отсыревание порошков может происходить вследствие того, что смесь порошков оказывается более гигроскопичной, чем каждый компонент в отдельности. Это зависит от физических и физико-химических процессов, происходящих в смеси, и обусловлено взаимодействием составных частей смеси.

Отпуск таких порошков производят в капсулах из парафинированной бумаги, а при соответствующем указании в рецепте — в желатиновых капсулах.

Более подробно затруднительные случаи, имеющие место при изготовлении некоторых сложных порошков, рассматриваются в главе «Несовместимые и затруднительные сочетания в прописях лекарств».

Порошки с ядовитыми и сильнодействующими веществами (тритурации). В ГФХ указано, что если в порошках прописываются ядовитые и сильнодействующие вещества в количествах менее 0,05 г, то должны быть использованы их тритурации — смеси с молочным сахаром (1:10 или 1:100). При приготовлении тритурации лекарственное вещество и молочный сахар измельчают до наимельчайшего порошка и смешивают по общим правилам. Для уменьшения распада тритурации хранят в небольших банках и периодически перемешивают в ступке.

Для чего необходимо применение тритурации?

Сам термин «тритурация» (*trituration*) в переводе с латинского языка означает «растирание», поскольку эти смеси, как явствует из только что сказанного, готовят путем растирания в ступке. Естественно, что если в рецепте вещество прописано в очень малом количестве, то точно отвесить его на весочках крайне затруднительно, а иногда просто невозможно. В таких случаях с целью более точного отвешивания прибегают к предварительному растиранию прописанного вещества с веществом-разбавителем, в качестве которого, как правило, используют молочный сахар. Он негигроскопичен и имеет плотность (1,52), близкую к плотности солей алкалоидов и других ядовитых препаратов, применяющихся в виде тритураций.

При использовании тритураций в смесь вместе с ядовитым или сильнодействующим веществом вводят некоторое количество разбавителя — молочного сахара, увеличивающего массу

отдельного порошка. Если в рецепте, кроме ядовитого вещества, был прописан и сахар, то для того чтобы масса порошка соответствовала прописи, при его изготовлении сахара берут соответственно меньше.

№ 19. Rp.: *Scopolamini hydrobromidi* 0,0002
Sacchari 0,3
M. f. pulv. D. t. d. N. 10
S. По одному порошку 2 раза в день

Скополамина гидробромид является ядовитым веществом (список А). Отвесить прописанное количество (0,002 г на 10 порошков) непосредственно на ручных весочках невозможно, поэтому пользуются тритурацией 1:100, которую предварительно готовят путем смешения 1 части скополамина гидробромид с 99 частями молочного сахара.

На банке, в которой хранится тритурация, делают надпись:

Trituratio: 1 g Scopolamini hydrobromidi + 99 g Sacchari lactis (1:100),
0,001 Scopolamini hydrobromidi = 0,1 Triturationis.

При изготовлении данного рецепта берут 0,2 г тритурации скополамина гидробромид 1:100 и 2,8 г сахара вместо 3 г, так как около 0,2 г сахара (молочного) уже имеется в тритурации. Измельчение и смешивание производят по правилам приготовления сложных порошков, в состав которых входят ядовитые и сильнодействующие вещества. Полученную смесь развешивают на 10 порций по 0,3 г каждая. Порошки отпускают в опечатанном виде (список А).

Если сахар в рецепте не был прописан, то на сигнатуре отмечают количество взятой тритурации и массу отдельного порошка.

№ 20. Rp.: *Reserpini* 0,0001
Dibazoli 0,02
Barbitali-natrii 0,3
M. f. pulv. D. t. d. N. 10
S. По 1 порошку утром и вечером после еды

Резерпина на все порошки приходится 0,001 г. Такое количество нельзя отвесить на ручных весочках, поэтому применяют тритурацию 1:100. В ступке растирают сначала барбитал-натрий, а затем его смешивают с дибазолом и тритурацией резерпина, которой берут 0,1 г. Развешивают порошки по 0,33 г (увеличение массы за счет сахара тритурации) и отпускают в опечатанных капсулах в опечатанном виде, отмечая на обратной стороне рецепта массу порошка.

Порядок отвешивания и отпуска ядовитых веществ в аптеке регламентируется приказом Министерства здравоохранения СССР № 523 от 3 июля 1968 г.

Недозированные порошки. Сложные недозированные порошки для внутреннего употребления встречаются редко.

Гораздо шире представлена номенклатура сложных порошков для наружного употребления. Здесь, как и среди простых порошков, встречаются сложные присыпки, порошки для вдуваний, полосканий, примочек и т. д. Приведем лишь два примера.

№ 21. Rp.: Acidi salicylici 3,0
Acidi borici 5,0
Lanolini 5,0
Formalini 10,0
Talci 100,0
M. f. pulv.
S. Присыпка для ног

В ступке сначала совместно измельчают борную и салициловую кислоты со спиртом (который добавляют каплями для облегчения растирания препаратов), затем к ним примешивают тальк. В последнюю очередь добавляют ланолин и затем формалин, которые в прописанных количествах не нарушают сыпучести порошка. Отпускают с этикеткой «наружное».

№ 22. Rp.: Natrii hydrocarbonatis 10,0
Natrii tetraboratis 15,0
Natrii chloridi 5,0
Olei Menthae piperitae gtt. V
M. f. pulv. D. in charta pergamenta
S. По 1 чайной ложке на стакан воды (полоскание)

Порошкообразные ингредиенты смеси измельчают, начиная с препарата, выписанного в наибольшем количестве. Натрия тетраборат растирают со спиртом. В последнюю очередь добавляют мятное эфирное масло. Порошок согласно рецепту отпускают в пергаментной бумаге для предотвращения улетучивания эфирного масла.

Приготовление порошков из полуфабрикатов. При изготовлении сложных порошков (как и других лекарств) в аптеках часто пользуются лекарственными полуфабрикатами — специальными внутриаптечными заготовками, представляющими собой смесь наиболее употребительных лекарственных веществ, подобранных в соотношениях, характерных для большинства рецептов.

Применение полуфабрикатов существенно сокращает время, затрачиваемое на изготовление лекарств, что способствует их более быстрому отпуску больному. Однако использование лекарственных полуфабрикатов в аптеках эффективно только при соблюдении определенных условий. В виде полуфабрикатов готовят лишь такие лекарственные смеси, которые наиболее часто повторяются в рецептуре аптек (или конкретно данной аптеки) и представляют собой рациональные с точки зрения их совместимости сочетания лекарственных веществ, не изменяющиеся при хранении в аптеке.

Периодически прописи полуфабрикатов пересматривают, для каждого полуфабриката устанавливают условия и допустимый срок хранения.

При изготовлении сложных порошков в аптеках часто применяют следующие полуфабрикаты:

1. Glucosum 0,25 + Acidum ascorbinicum 0,05
2. Amidopyrinum + Phenacetinum āā
3. Zinci oxydum + Talcum + Bolus alba āā
4. Dimedrolum 0,03 (0,05) + Saccharum 0,25
5. Acidum acetylsalicylicum + Phenacetinum āā

№ 23. Rp.: Coffeini 0,05
Phenacetini
Acidi acetylsalicylici āā 0,25
M. f. pulv. D. t. d. N. 6
S. По 1 порошку 3 раза в день

Отвешивают 3 г полуфабриката фенацетина с ацетилсалициловой кислотой, небольшим количеством его затирают поры ступки и смешивают с 0,3 г кофеина, а затем добавляют остальное количество полуфабрикатов. Приготовленную смесь развешивают на 6 порций по 0,55 г.

Глава IX СБОРЫ (SPECIES)

Сборы лекарственные, в соответствии с определением ГФХ (статья № 628), представляют собой смеси нескольких видов измельченного, реже цельного растительного лекарственного сырья, иногда с примесью солей, эфирных масел и пр.

Сборы — одна из древнейших, если не самая древняя лекарственная форма. Упоминание о них встречается в первых папирусах. Сборы были широко распространены в то время: они применялись как питье, использовались для курения, сжигались с целью получения благовонных дымов и т. п. За исключением сборов для курения сборы по существу были полуфабрикатами для лекарства, изготавливаемого больным на дому. Впоследствии сборы уступили свое место более рациональным и удобным лекарствам. В современной экстенпоральной рецептуре аптек сборы составляют менее 1%. В ГФХ, кроме общей статьи «Species», имеется одна официальная пропись сбора — Species antiasthmaticae (сбор противоастматический, статья № 629).

В зависимости от способа применения различают следующие виды сборов: сборы для приготовления настоев и отваров (Species ad infusum et decoctum), курительные

сборы (*Species fumales*), сборы для ванн (*Species pro balneo*) и смягчительные сборы для припарок (*Species ad cataplasmata*).

Существенным недостатком большинства сборов (недозированных) является необходимость их дозирования больным на дому чаще всего с помощью ложки, что приводит к значительным колебаниям дозировки.

Общая технология сборов. С целью более полного извлечения действующих веществ, содержащихся во входящем в состав сборов лекарственном растительном сырье, последнее в большинстве случаев предварительно измельчают. Сырье, входящее в состав сборов, измельчают по отдельности. Листья, травы и кору режут, для чего используют ножницы или ножи, корне- и траворезки (кожистые листья сначала режут, а затем превращают в ступке в крупный порошок).

Корни и корневища в зависимости от формы, величины и твердости режут или дробят (толкут) в ступках. Для их измельчения могут быть использованы также различные мельницы (например, небольшие мельницы типа «Экспельсиор»).

Плоды и семена пропускают через вальцы, бегуны или дисковые мельницы. В условиях аптеки, где такого оборудования нет, их можно измельчать (раздавливать и растирать) в большой фарфоровой или металлической ступке.

Цветки и мелкие соцветия употребляют в неизмельченном, цельном виде, поскольку цветочная оболочка не препятствует извлечению действующих веществ (исключение составляют цветки липы, состоящие из плотной растительной ткани; их измельчают до размера 0,5—20 мм). Некоторые семена и ягоды также берут цельными.

Растительное сырье представляет собой в достаточной степени трудно измельчаемый объект вследствие наличия в растениях воды. С целью облегчения измельчения сырье высушивают до остаточной влажности не более 5—7%, что значительно увеличивает его хрупкость (вспомните: сухую ветку значительно легче сломать, чем влажную).

Согласно требованиям ГФХ, степень измельчения зависит от назначения сбора. Так, части растений, входящие в состав чаев или сборов, которые служат для приготовления настоев или отваров для употребления внутрь или для полоскания горла, измельчают в соответствии с особенностями растительного сырья (листья, цветки и травы — до частиц размером не более 5 мм, стебли, кору корневища и корни — не более 3 мм, плоды и семена — не более 0,5 мм), а входящие в состав сборов для ванн и смягчительных сборов для припарок должны быть измельчены на кусочки размером не более 2 мм.

Необходимая степень измельчения достигается применением сит. При всех степенях измельчения пыль отсеивают сквозь сито с отверстиями размером 0,2 мм.

Существенным правилом при измельчении лекарственных растительных материалов является необходимость измельчать взятое количество сырья без остатка. Это объясняется тем, что различные ткани растения (даже одного и того же его органа, например листа) содержат различное количество действующих веществ и обладают различными механическими свойствами. При неправильном измельчении может быть получен материал с заниженным содержанием действующих веществ.

Значительную трудность при приготовлении сборов составляет равномерное смешение составных частей, поскольку кусочки различных растительных материалов имеют различные форму, массу и размер и поэтому обладают выраженной склонностью к расслаиванию.

Перемешивание сборов, приготовленных в малых количествах, осуществляется от руки на листе бумаги. Измельченное растительное сырье, входящее в состав сборов в значительных количествах, смешивают в больших эмалированных чашках (ступках) с помощью целлулоидной пластинки или лопатки.

При перемешивании сначала отвешивают материалы, входящие в состав сбора в наименьшем количестве. Их рассыпают по возможности ровным слоем на бумаге или насыпают в чашку, после чего посыпают оставшимися частями сбора и перемешивают путем пересыпания. Растирать сырье не следует, так как получаются очень мелкий порошок и большое количество пыли.

Если в состав сборов входят эфирные масла, то их вводят в спиртовом растворе 1:10 путем опрыскивания перемешанной массы. Если в состав сборов входят соли, то их вначале растворяют в минимальном количестве воды, а затем вводят в сбор также опрыскиванием. В этом случае увлажненный сбор следует потом подсушить при температуре не выше 60°. После удаления растворителя введенные вещества в виде мелких кристалликов довольно прочно удерживаются в складках листьев и цветков, между волосками, которыми часто покрыта поверхность листьев, цветков и стеблей, в трещинах кусочков корней, чем предупреждается расслоение сбора. Примешиванием сухих солей к сборам этого достигнуть нельзя.

Соли, плохо растворимые в воде и спирте, смешивают с увлажненной водой или 70% спиртом ингредиентами сбора, богатыми клейкими веществами (например, корни алтея или солодки), после чего подсушивают, как и при введении солей в виде раствора.

Гигроскопическое и легко портящееся от увлажнения растительное сырье прибавляют в сбор после обработки других компонентов раствором соли и высушивания.

Частная технология сборов. Из всех применяемых в настоящее время прописей сборов лишь одна — сбор противоастматический — является официальной.

№ 24. Rp.: Folii Hyoscyami 10,0
Folii Belladonnae 20,0
Folii Stramomii 60,0
Natrii nitrat 10,0
M. f. species antiasthmaticae
DS. 1/2 чайной ложки сжигать и вдыхать дым

Крупно измельченные листья (сито с отверстиями диаметром 5 мм) смешивают. К смеси прибавляют раствор 10 г натрия нитрата в 20 мл воды, тщательно размешивают до однородного увлажнения всей массы и сушат в сушильном шкафу при частом перемешивании при температуре не выше 60 °С.

При вдыхании дыма (или курении сбора) происходит возгонка алкалоидов, на чем основано анальгезирующее и спазмолитическое действие сбора.

Сбор антиастматический, как и большинство других сборов, недозированный. Однако врач может прописать и дозированный сбор (как правило, в тех случаях, когда в его состав входит сильнодействующее вещество):

№ 25. Rp.: Herbae Adonidis vernalis 2,0
Rhizomatis cum radicibus Valerianae 1,5
M. f. species. D. t. d. N. 6
S. Один пакет заваривать стаканом кипятка.
По 1 столовой ложке 3 раза в день

Траву горичвета (12 г), корневище с корнями валерианы (9 г) крупно измельчают (траву до размера не более 5 мм, корневище с корнями — не более 3 мм) и отсеивают от пыли. Затем 6 раз отдельно смешивают по 2 г травы горичвета и 1,5 г корневищ с корнями валерианы. Каждую дозу упаковывают в отдельный пакет; 6 пакетов отпускают в бумажном мешочке или коробочке.

Упаковка, хранение и отпуск сборов. Сборы упаковывают и отпускают в картонных коробках, выложенных изнутри пергаментом, или в двойных бумажных пакетах по 50, 100, 150 и 200 г. На этикетке указывают состав сбора и в связи с тем, что сборы должны быть дополнительно обработаны на дому у больного, способ приготовления и применения.

Сборы, изготовленные в заводских условиях (а таких большинство), могут быть отпущены в форме брикетов или плиток с насечками (по типу прессованного чая), что делает удобным их транспортировку, уменьшает гигроскопичность, обеспечивает более точную дозировку.

Хранят сборы в сухом, прохладном, защищенном от света месте.

РАСТВОРЫ (SOLUTIONES)

Растворы — это однофазные системы переменного состава, образованные не менее чем двумя независимыми компонентами. По физико-химическим свойствам растворы занимают промежуточное положение между химическими соединениями и механическими взвесьями. От химических соединений растворы отличаются переменностью состава, от механических смесей — однородностью.

Растворение — весьма частая операция при изготовлении лекарств, применяемых наружно, внутрь, для инъекционного введения.

Чтобы приготовить раствор какого-либо вещества, достаточно оставить это вещество на некоторое время в соприкосновении с растворителем. При этом большинство твердых веществ, а также все газы растворяются лишь до известного предела. Так, если в 100 мл воды, имеющей комнатную температуру, всыпать более 36 г натрия хлорида, то сколько бы времени мы ни взбалтывали раствор, весь натрия хлорид не растворится. Такой раствор, в котором взятое вещество больше не растворяется даже при длительном взбалтывании (перемешивании), называется насыщенным раствором при данной температуре.

Таким образом, всякий раствор состоит из растворенного вещества и растворителя, т. е. среды, в которой это вещество равномерно распределено в виде молекул или еще более мелких частиц — ионов. Однако не всегда легко определить, какое вещество является растворителем и какое растворенным веществом. Обычно растворителем считают тот компонент, который в чистом виде существует в том же агрегатном состоянии, что и полученный раствор. Так, в случае водного раствора натрия хлорида растворителем является, конечно, вода. Если же оба компонента до растворения находились в одинаковом агрегатном состоянии (например, вода и спирт), то растворителем считается компонент, находящийся в большем количестве.

Процесс растворения твердого тела в жидкости протекает следующим образом. Как известно, молекулы всякого вещества находятся в движении, причем в твердых телах это движение носит колебательный характер. Когда мы вносим твердое вещество в жидкость, в которой оно может раствориться, от его поверхности в результате взаимодействия с молекулами растворителя постепенно отрываются отдельные молекулы. Последние благодаря диффузии равномерно распределяются по всему объему растворителя. Отделение молекул от поверхности твердого вещества вызывается, с одной стороны, их собственным колебательным движением, а с другой — притяжением со стороны молекул растворителя. Этот процесс должен был бы продолжаться до полного растворения любого количества твер-

дого вещества, если бы одновременно не имел места обратный процесс — кристаллизация. Перешедшие в раствор молекулы, ударяясь о поверхность еще не растворившегося вещества, снова притягиваются к нему и входят в состав его кристаллов. Выделение молекул из раствора будет идти тем быстрее, чем больше концентрация раствора, а так как последняя по мере растворения вещества все увеличивается, то наступает, наконец, такой момент, когда скорость растворения становится равной скорости кристаллизации. Устанавливается состояние динамического равновесия, при котором в единицу времени растворяется столько же молекул, сколько и выделяется обратно из раствора. При этих условиях концентрация раствора перестает увеличиваться, т. е. раствор становится насыщенным.

Таким образом, насыщенный раствор — это раствор, который при данной температуре неопределенно долго может оставаться в равновесии с избытком растворимого вещества.

Совершенно естественно, что если количество растворимого вещества меньше предела его растворимости при данной температуре, оно полностью, без остатка, растворится с образованием ненасыщенного раствора. В таком растворе можно растворить дополнительное количество данного вещества, причем такое растворение будет возможно до тех пор, пока раствор не станет насыщенным.

Жидкости также могут растворяться в жидкостях. Некоторые из них неограниченно растворимы одна в другой, т. е. смешиваются друг с другом в любых пропорциях, как, например, спирт и вода; другие взаимно растворяются лишь до известного предела. Так, если взболтать эфир с водой, то образуется два слоя: верхний представляет собой насыщенный раствор воды в эфире, а нижний — насыщенный раствор эфира в воде. В большинстве подобных случаев с повышением температуры взаимная растворимость жидкостей увеличивается до тех пор, пока не будет достигнута температура, при которой обе жидкости смешиваются в любых пропорциях.

В отличие от твердых тел и жидкостей растворимость газов с повышением температуры уменьшается. Так, кипячением можно удалить из воды почти весь растворенный в ней воздух (в том числе и углекислый газ), что используется в технологии лекарств в тех случаях, когда воздух, содержащийся в воде, может нарушить стабильность жидкого лекарства.

Наиболее часто в аптечной практике приходится иметь дело с растворением твердых лекарственных веществ. Если этот процесс протекает самопроизвольно, то для большинства растворимых веществ он длится достаточно долго. Для ускорения процесса растворения используют в основном два приема: 1) нагревание и 2) увеличение поверхности контакта растворимого вещества и растворителя (предварительное измельчение растворимого вещества, взбалтывание раствора).

Чем выше температура растворителя, тем обычно больше растворимость твердого вещества. Имеются редкие исключения из этого правила, когда при повышении температуры растворителя растворимость твердого вещества понижается (например, кальция глицерофосфат и цитрат, эфиры целлюлозы). Степень нагревания зависит от свойств растворяемых веществ: одни переносят без изменений нагревание в жидкости до 100 °С, другие разлагаются уже при слегка повышенной температуре (например, водные растворы некоторых антибиотиков, витаминов и т. д.).

Следовательно, при операции растворения необходимо учитывать индивидуальные свойства растворяемых лекарственных веществ.

Растворимость твердого вещества повышается также по мере увеличения поверхности контакта между растворимым веществом и растворителем. Увеличение поверхности контакта достигается путем измельчения твердого вещества. Так, кристаллы виннокаменной кислоты растворяются труднее, чем порошок.

Для увеличения поверхности контакта твердого вещества с растворителем в аптечной практике часто пользуются приемом взбалтывания. Так, натрия йодид легко растворим и без дополнительных манипуляций и поэтому растворяется быстро; натрия бромид растворяется труднее и его предварительно приходится растирать в ступке, а после высыпания в воду взбалтывать раствор; наконец, борная кислота медленно растворяется в воде комнатной температуры, особенно если она имеет вид крупных кристаллов; ее следует измельчать и растворять при нагревании и взбалтывании.

Концентрация растворов. Концентрацией раствора называется количество растворенного вещества, содержащегося в определенном весовом количестве или определенном объеме раствора.

Растворы с большой концентрацией растворенного вещества называются концентрированными, с малой концентрацией — разбавленными. Не следует смешивать понятия «концентрированный» и «насыщенный» раствор. Концентрированный раствор не обязательно должен быть насыщенным. Так, раствор, содержащий 50 г кальция хлорида в 100 мл раствора, является весьма концентрированным, но если температура его 20 °С, то он далеко не насыщенный. Для получения насыщенного раствора при этой температуре нужно было бы дополнительно взять около 80 г кальция хлорида. Интересен раствор ацетилсалициловой кислоты в диметилсульфоксиде (ДМСО): при 20 °С в 100 г раствора может содержаться до 120 г ацетилсалициловой кислоты в зависимости от ее полиморфной модификации, поэтому 100% раствор ее считается очень концентрированным, но также далеко не насыщенным.

В то же время насыщенный раствор может быть очень разбавленным, если данное вещество плохо растворимо. В качестве примера можно привести насыщенный раствор кальция сульфата (с половиной молекулы воды), который при 20 °С содержит только 0,21 г кальция сульфата в 100 мл раствора.

Количественно концентрацию растворов выражают различным образом. Способы выражения концентраций растворов, принятые в фармацевтической технологии, приведены в разделе «Растворы».

Порядок растворения лекарственных веществ. При растворении сначала отвечивают или отмеряют растворитель, а затем уже твердые ингредиенты, так как случайное добавление лишнего количества растворителя приведет к потере части медикамента и уменьшению его концентрации. При соблюдении приведенного порядка растворения устраняется также возможность прилипания медикамента к стенкам. Добавление к раствору жидкостей производят в порядке возрастающего количества, т. е. меньшие количества отвечивают или отмеривают в первую очередь. Использование составляют пахучие вещества, которые взвешивают отдельно и добавляют к готовому раствору.

Кристаллические вещества перед растворением, как правило, растирают в порошок. Если лекарственное вещество имеется в аптеке в форме тонкого порошка, в растирании нет необходимости.

При значительных концентрациях лекарственных веществ растворение ускоряют легким подогреванием, если стабильность растворенных веществ позволяет это сделать. В случае необходимости раствор встряхивают.

Летучие жидкости (настойка, эфирные масла, ароматные воды и т. д.) прибавляют к раствору в последнюю очередь и только после охлаждения раствора. Густые, вязкие вещества (ихтиол, экстракты, глицерин и др.) растворяют путем размешивания пестиком в ступке с частью растворителя, а затем добавляют к остальной жидкости.

Большой технологической проблемой при изготовлении сложных жидких лекарств является достижение однообразного распределения лекарственных веществ в жидкой среде. Необходимость решения этой задачи вызывается прежде всего необходимостью точного дозирования лекарства, отдельные порции которого должны содержать соответствующие количества терапевтически активных лекарственных ингредиентов. Это обстоятельство приобретает первостепенное значение именно при аптечном способе изготовления лекарств, поскольку их дозировка осуществляется на дому больным, единственным дозирующим инструментом которого является ложка. Наиболее совершенное (однообразное, равномерное) распределение вещества в жидкой среде достигается при образовании растворов:

истинных, высокомолекулярных соединений и коллоидных растворов.

Как известно, истинные растворы характеризуются молекулярной или ионной степенью дисперсности, в растворах высокомолекулярных соединений различаются макромолекулы или их ассоциаты, коллоидные растворы отличаются наличием мицелл растворенного вещества. Несмотря на общность номенклатуры, указанные растворы будут рассмотрены в отдельности.

Растворы — самая крупная группа жидких лекарственных форм. Как лекарственная форма растворы имеют ряд преимуществ: а) лекарственные вещества в состоянии раствора по сравнению со многими другими лекарственными формами, особенно твердыми (порошки, таблетки, пилюли), быстрее всасываются и скорее оказывают терапевтическое действие; б) применение раствора исключает раздражающее воздействие на слизистые оболочки гипертонических концентраций, которые образуются при контакте слизистой оболочки с порошками или таблетками (калия или аммония бромиды, йодиды и др.); в) растворы удобны для приема. Их технология достаточно проста.

Однако растворы не лишены и некоторых недостатков. Они не отличаются портативностью, при хранении часто оказываются неустойчивыми. Горький вкус многих лекарств усиливается при их растворении.

Подавляющее большинство растворов изготавливается в аптеках *tempore* по магистральным прописям.

ИСТИННЫЕ РАСТВОРЫ

Истинные растворы характеризуются полной гомогенностью и благодаря небольшой разнице между размерами молекул растворенного вещества и растворителя, а также отсутствию пограничных поверхностей раздела между ними представляют собой *однофазные* дисперсные системы.

Для истинных растворов характерна большая прочность связи между растворенным веществом и растворителем. Растворенное вещество в дальнейшем не отделяется от раствора и, находясь под непрерывным воздействием теплового движения, остается равномерно распределенным в жидкости. Раствор сохраняет гомогенность неопределенно долгое время, если только в нем не происходит никаких самопроизвольных вторичных процессов, изменяющих химическую природу (состав) растворенного вещества (гидролиз, окисление, действие света и т. п.). Устойчивость растворов очень важна в практическом отношении. С ней связана широко используемая возможность заготовки различных растворов в запас, а также

возможность приготовления растворов, применяемых в качестве жидких лекарств, путем разведения соответствующих «концентратов», как это имеет место, например, при использовании бюреточной системы (см. с. 160, 425).

В технологическом отношении наиболее важными вопросами, связанными с растворами, являются концентрация растворов и их приготовление, т. е. процесс растворения.

Необходимая концентрация растворов определяется соответствующими указаниями в рецепте или, если раствор стандартизован, в соответствующей прописи. В фармацевтической практике концентрация растворов выражается: 1) отношением растворенного вещества к растворителю; 2) отношением растворенного вещества к раствору; 3) в виде процентного содержания растворенного вещества (чаще всего).

При первом способе обозначения концентрация раствора (например, 1+2; 1+9) 1 весовая часть растворяемого вещества растворяется в 2 частях по массе или соответственно в 9 частях по массе растворителя, т. е. в первом случае получается 33,3%, во втором — 10% раствор.

При втором способе используются знаки деления (:). Например, 1:10. В этом случае 1 весовую часть исходного вещества растворяют до получения 10 мл раствора, т. е. готовят 10% раствор.

При выражении концентрации раствора в процентах важно различать процент по массе, процент по объему, процент по массе-объему. Они не равноценны друг другу. Процент по массе обозначает 1 часть (по массе) растворенного вещества в 100 частях (по массе) раствора, процент по объему — 1 часть по объему (например, 1 мл) вещества в 100 частях по объему (миллилитрах) раствора. Процент по массе-объему соответствует 1 части по массе (грамму) растворенного вещества в 100 частях по объему (миллилитрах) раствора. Проценты по массе и по объему связаны друг с другом следующим соотношением:

$$a = b \frac{\rho_1}{\rho_2},$$

где a — концентрация в процентах по массе; b — концентрация в процентах по объему; ρ_1 — плотность исходной жидкости; ρ_2 — плотность получаемого раствора.

Проценты по массе и проценты по массе-объему связаны отношением:

$$a = c \frac{1}{\rho_3},$$

где a — концентрация раствора в процентах по массе; c — концентрация раствора в процентах по массе-объему; ρ_3 — плотность раствора.

Переход от процентов по объему к процентам по массе-объему можно осуществить с помощью следующего отношения:

$$b = c \frac{1}{\rho_1},$$

где b — концентрация раствора в процентах по объему; c — концентрация раствора в процентах по массе-объему; ρ_1 — плотность исходной жидкости.

Если концентрация выписанного в рецепте раствора указана в процентах, то следует подразумевать проценты по массе-объему. При определении спирта под его процентным содержанием следует подразумевать процент по объему.

Как известно, процент растворения обладает большой качественной и количественной специфичностью. Существенную роль играет природа растворяемого вещества и растворителя. Одно и то же вещество в разной степени растворимо в различных растворителях. Сходные отношения имеют место и при растворении разных веществ в одном и том же растворителе. Специфичность процесса растворения вынуждает вводить необходимое для практических целей понятие о растворимости вещества в том или другом растворителе. Растворимость вещества принято определять как концентрацию раствора, насыщенного при данных условиях. В фармацевтической практике при составлении различных таблиц растворимости и других справочных пособий растворимость вещества чаще всего обозначают в виде отношения количества растворенного вещества к количеству насыщенного раствора, которое можно из него приготовить. Обычно это отношение приводится к 1 части по массе растворимого вещества (например, 1:3, 1:150, 1:1320 и т. д.). В других случаях растворимость определяется предельным количеством вещества, растворимым в 100 частях растворителя (например, 0,04; 1,3; 129). Приведенные в скобках обозначения показывают, что в 100 частях растворителя соответственно растворяется 0,04; 1,3 и 129 г вещества). Очень часто растворимость обозначают процентной концентрацией насыщенного раствора. При практическом использовании справочных пособий, в том числе таблиц растворимости, необходимо ясно представлять себе, какой именно способ обозначения растворимости принят в данном источнике.

Как известно, растворимость сильно зависит от температурных условий и в некоторой степени от измельченности растворяемого вещества. В подавляющем большинстве случаев при повышении температуры существенно увеличивается растворимость вещества. Однако, как уже отмечалось, из этого правила имеется ряд исключений. Например, растворимость кальция гидроксида, кальциевой соли лимонной кислоты, кальция глицерофосфата, кальция сульфата, паральдегида, газов при повышении температуры уменьшается. Растворимость в воде десятиводного натрия сульфата увеличивается до 34°C и падает при дальнейшем повышении температуры. Измельчение

вещества в тонкий порошок приводит к увеличению его растворимости. Одновременно и притом часто значительно увеличивается скорость растворения.

С практической стороны существенно важным руководящим правилом, позволяющим до известной степени разобраться в общих закономерностях растворимости, является давний принцип, установленный еще алхимиками: *similia similibus solventur* — подобное растворяется в подобном.

Это правило растворимости сводится к тому, что растворители, состоящие из неполярных или малополярных молекул (петролинейный эфир, бензин, жидкий парафин, триглицериды предельных жирных кислот и т. п.), хорошо растворяют неполярные или малополярные соединения. Вещества, построенные из молекул большой полярности, растворяются в таких растворителях хуже. Наконец, соединения, обладающие максимальной полярностью, например построенные по ионному типу, оказываются в указанных растворителях практически нерастворимыми. Наоборот, растворители с резко выраженной полярностью молекул (вода), как правило, хорошо растворяют полярные, в частности ионогенные, вещества и плохо растворяют неполярные соединения.

Полярность растворителя обычно характеризуется величиной его диэлектрической постоянной. Любая среда, имеющая малую электропроводность (диэлектрик), обладает способностью экранировать действие электрических зарядов. Диэлектрическая постоянная показывает, во сколько раз по сравнению с вакуумом ($\epsilon = 1$) данная среда ослабляет силы взаимодействия между точечными электрическими зарядами. По величине диэлектрической постоянной растворителя можно расположить в один ряд соответственно увеличению их полярности (табл. 8).

Таблица 8

Диэлектрическая постоянная (ϵ) некоторых растворителей

Растворитель	ϵ	Растворитель	ϵ
(Вакуум)	1	Масло касторовое	4,6
Гексан	1,8	Хлороформ	5,2
Керосин	2,0	Спирт изоамиловый	5,7
Диоксан	2,0	» изопропиловый	26,0
Парафин	2—2,2	Этилацетат	27,8
Углерод четыреххлористый	2,24	Метанол	31,8
Бензол	2,3	Этиленгликоль	41,2
Тетрахлорэтилен	2,46	Глицерин	56,2
Сероуглерод	2,65	Вода (100° С)	55,1
Масло оливковое	3	» (20° С)	80,4
Эфир этиловый	4,3	» (10° С)	84,3

Вода по сравнению с другими растворителями обладает огромной полярностью. Этим обстоятельством объясняются ее высокая ионизирующая способность и разрушительное действие на кристаллические решетки многих полярных соединений.

При образовании большинства растворов наблюдается поглощение или выделение теплоты: как правило, увеличивается или уменьшается первоначальный суммарный объем исходных компонентов. Поглощение теплоты указывает на затрату энергии. Это отмечается при растворении ассоциированных жидкостей в неполярных растворителях и наоборот. Такой случай имеет место при растворении метилового спирта в гексане или этилового спирта в бензоле. Комплексы (ассоциаты) молекул спирта, попадая в среду углеводорода, претерпевают распад, на который затрачивается теплота. Если тепловое движение оказывается недостаточным, то наблюдается ограничение взаимной растворимости жидкостей.

Ограничение растворимости обычно наблюдается также при растворении твердых тел в жидких растворителях. В отличие от взаимного растворения жидкостей друг в друге здесь обязательна затрата энергии на перевод растворяемого вещества из твердого состояния в жидкое, т. е. на разрушение (плавление) кристаллической решетки.

Необходимость этого обстоятельства объясняется тем, что частицы растворяемого тела, сначала фиксированные в узлах кристаллической решетки и обладающие только вращательным и колебательным движениями, после растворения получают возможность относительно свободного движения внутри раствора. Увеличение кинетической энергии растворенных частиц, естественно, должно компенсироваться соответствующей затратой энергии извне. Обычно эта энергия отнимается от растворителя в виде тепла, и растворение иногда сопровождается значительным охлаждением раствора. Величина отрицательного теплового эффекта зависит от прочности кристаллической решетки.

Положительный тепловой эффект при растворении всегда указывает на образование соединений между растворяемым и растворителем. Соединение растворяемого вещества с растворителем, т. е. сольватация, как уже упоминалось, приводит к повышению растворимости и вызывается разными причинами. Очень часто энергия, необходимая для разъединения частиц вещества при его растворении, получается за счет энергии, выделяющейся при сольватации.

Конечный тепловой эффект растворения является суммой отрицательного теплового эффекта разрушения кристаллической решетки или ассоциатов и положительного теплового эффекта сольватации вещества. Во многих случаях положительный и отрицательный тепловые эффекты растворения оказываются одинаковыми или весьма близкими.

Положительные изменения суммарного объема исходных компонентов зависят от разрушения ассоциатов молекул. Суммарное уменьшение объема исходных компонентов раствора (контракция) чаще всего является результатом образования соединений растворяемого вещества с растворителем.

Временные изменения объема раствора всегда наблюдаются при самоохлаждении или саморазогревании растворов. При изготовлении растворов по массе это обстоятельство несущественно. Однако во избежание существенных ошибок в концентрации оно обязательно должно приниматься во внимание при изготовлении растворов методом по массе-объему.

Растворители. Среди весьма большого количества жидкостей, используемых в фармацевтической технологии в качестве растворителей, наибольшее значение для аптечного способа изготовления лекарств имеют дистиллированная вода, вода для приготовления инъекций, деминерализованная вода, этиловый спирт, эфир, жирные масла, глицерин, вазелиновое масло.

Новые синтетические растворители типа полиэтиленоксидов и пропиленгликоля, диметилсульфоксида, диметилформамида, бензилбензоата, этилолеата и т. д., нашедшие в последние два десятилетия весьма заметное распространение в заводском производстве лекарств, к сожалению, до сих пор практически не используются в условиях аптек.

Дистиллированная вода (Aqua destillata) (ГФХ, статья № 73). Как известно, питьевая вода всегда содержит примеси растворенных в ней различных химических соединений и поэтому не пригодна для приготовления лекарств. Растворы лекарственных веществ для наружного и внутреннего применения готовят только на дистиллированной воде.

Дистиллированная вода является наиболее широко используемым растворителем при изготовлении лекарств и ее качество нормируется специальной статьей ГФХ.

Дистиллированная вода должна быть бесцветной, прозрачной, не иметь запаха и вкуса: рН дистиллированной воды должен быть в пределах 5,0—6,8. Дистиллированная вода не должна содержать хлоридов, сульфатов, нитратов, нитритов, солей кальция и тяжелых металлов. После выпаривания 100 мл дистиллированной воды остаток, доведенный высушиванием при 100—105° С до постоянной массы, не должен превышать 0,001 %. После кипячения в течение 10 мин 100 мл дистиллированной воды в присутствии 1 мл 0,01 н. раствора калия перманганата и 2 мл разведенной серной кислоты должно сохраняться розовое окрашивание раствора (восстанавливающие вещества). После взбалтывания дистиллированной воды с равным объемом известковой воды в хорошо закрытом и наполненном доверху сосуде в течение 1 ч не должно быть помутнения (угольный ангидрид).

Для получения дистиллированной воды в условиях аптеки используют водопроводную воду, в сельской местности, где не имеется централизованного водоснабжения, — воду колодезную или из артезианских скважин. В первом случае воду непосредственно, без какой-либо обработки, подвергают дистилляции, во втором случае необходима предварительная подготовка: умягчение, разрушение органических примесей, связывание аммиака.

Принцип дистилляции (перегонки) воды заключается в следующем. Воду нагревают в перегонном кубе (кипятильник, дистиллятор) до кипячения и образовавшиеся пары конденсируют путем охлаждения. Конденсат — дистиллированная вода — таким образом освобождается от нелетучих примесей и становится пригодным для изготовления лекарств в случае, если он удовлетворяет требованиям, изложенным в статье № 73 ГФХ. Сохраняют дистиллированную воду обязательно в закрытых сосудах.

Дистиллированную воду в аптеках получают при помощи дистилляторов небольшой и средней производительности, так как суточная потребность аптеки в дистиллированной воде составляет, как правило, несколько десятков литров и лишь в крупных аптеках — несколько сотен литров.

Дистилляторы бывают разнообразными по конструкции, однако в последнее время аптеки снабжаются в основном дистилляторами непрерывного действия типа Д-1, Д-2, Д-3 и Д-5 производительностью от 5 до 20 и дистиллированной воды в час. Все они состоят из камеры испарения, конденсатора, электронагревательных элементов и ряда вспомогательных узлов. Указанные дистилляторы компактны, удобны и надежны в работе, питаются от электросети напряжением 127 и 220 В. Сосуд-приемник, в который собирают дистиллированную воду, в соответствии с указанием ГФХ, должен иметь фильтр для воздуха.

Правила перегонки и хранения дистиллированной воды определены специальной инструкцией, утвержденной Министерством здравоохранения СССР.

Схема наиболее часто используемого в аптеках дистиллятора Д-4 представлена на рис. 21.

Однако и дистиллированная вода не вполне свободна от ряда посторонних примесей, в частности летучих веществ и некоторого количества различных химических соединений, переходящих в дистиллят с мельчайшими капельками (брызгами) воды. Особенно много примесей переходит в дистиллированную воду при хранении (обычно это щелочные компоненты стекла). Поэтому дистиллированную воду стараются использовать свежей. Сохраняют ее в стеклянных бутылках, которые наполняют доверху и закрывают специальными пробками с хлоркальциевыми трубками, содержащими натронную известь и вату. Хотя

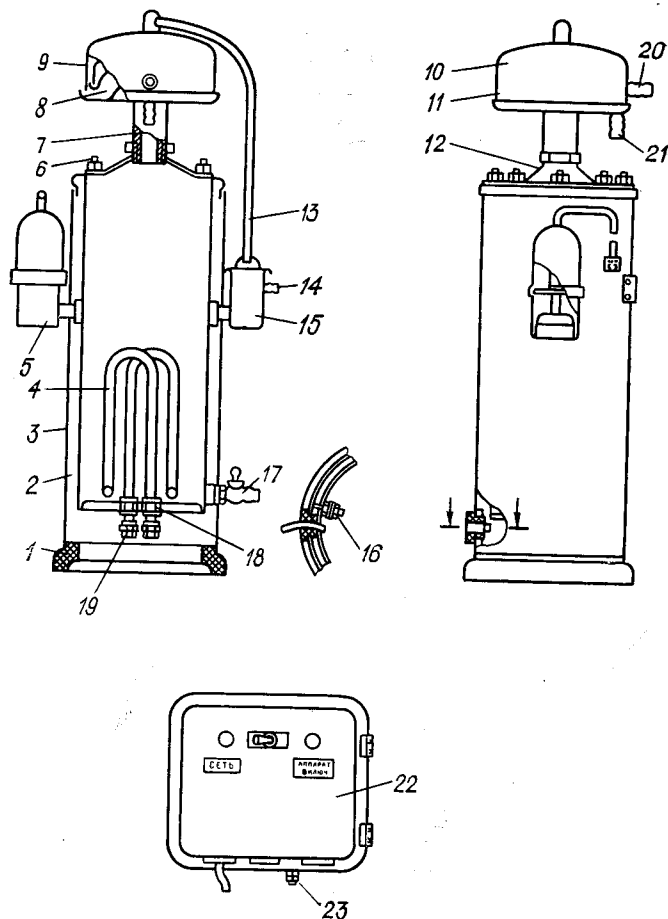


Рис. 21. Дистиллятор Д-4.

1 — основание, 2 — камера испарения, 3 — кожух, 4 — электронагреватель, 5 — датчик уровня, 6 — гайкопачок, 7 — патрубок, 8 — водяная камера, 9 — конденсационная камера, 10 — конденсатор, 11 — трубка, 12 — фланец, 13 — сливная трубка, 14 — ниппель, 15 — уравниватель, 16 — болт заземления, 17 — сливной кран, 18, 19 — гайки, 20 — ниппель питания, 21 — ниппель дистиллятора, 22 — электропит, 23 — болт заземления.

в фармацевтической практике вода используется как один из самых индифферентных растворителей, что подчеркивается в специальной литературе, следует отметить ее высокую химическую реакционную способность. Так, вода взаимодействует с большим числом окислов металлоидов и металлов (в частности, взаимодействием воды и окислов металлов, входящих в стекло, объясняется процесс «выщелачивания» стеклянной посуды), вступает в реакции с различными другими соединениями.

Вода для инъекций (*Aqua pro injectionibus*) (ГФХ, статья № 74). Для приготовления инъекционных лекарственных форм водорастворимых препаратов (а также глазных капель, раствора для орошения и промывания раневых поверхностей) используют воду для инъекций, которая, помимо требований, предъявляемых к дистиллированной воде, должна удовлетворять требованию на отсутствие пирогенных веществ (под последними понимают довольно сложные продукты жизнедеятельности микроорганизмов, заносимые в дистиллят с мельчайшими капельками воды; следствием попадания пирогенов с инъекцией в организм является повышение температуры и артериального давления, головная боль и т. д.).

Воду для инъекций хранят в специальных условиях, исключающих возможность попадания в нее микроорганизмов из окружающей среды (асептические условия). Вода для инъекций пригодна для приготовления соответствующих лекарственных форм в течение не более 24 ч с момента ее получения (см. приложение на с. 000).

Деминерализованная вода (*Aqua demineralisata*) получается путем обессоливания водопроводной воды с помощью специальных ионообменных смол. Деминерализованная вода может использоваться для мытья аптечной посуды и различных упаковок. (По Международной фармакопее, 2-е изд., 1969, с. 00, вода деминерализованная не должна использоваться для парентерального применения, но может применяться для приготовления всех жидких лекарственных форм, растворов, реактивов. В случае использования деминерализованной воды для приготовления глазных лекарств она должна быть простерилизована непосредственно перед приготовлением лекарства.)

Этиловый спирт (*Spiritus aethylicis*, *Spiritus vini*) (ГФХ, статьи № 631, 632). Официальными являются растворы этилового спирта 95%, 90%, 70%, 40% (в случае отсутствия сведений о концентрации спирта при приготовлении рецепта ГФХ предписывает пользоваться спиртом 90% концентрации). Этиловый спирт получается в результате брожения крахмалосодержащего сырья, главным образом картофеля и зерна. После очистки от различных примесей и укрепления путем применения специальной технологии (ректификация) получают спирт нужной концентрации, удовлетворяющей требованиям ГФХ.

Чистый этиловый спирт представляет собой легко подвижную прозрачную жидкость с характерным спиртовым запахом и жгучим вкусом. Он летуч, легко воспламеняется. Этиловый спирт является прекрасным растворителем для большой группы лекарственных веществ — эфирных масел, органических кислот, смол, йода и т. д. и легко смешивается с другими растворителями — водой, глицерином, диэтиловым эфиром, хлороформом и т. д. При смешении спирта с водой наблюдается разогравание смеси и уменьшение ее объема по сравнению с суммой объемов, составляющих смесь (явление контракции), зависящее каждый раз от отношения в смеси объемов спирта и воды. Это явление требует при получении водно-спиртовых растворов необходимой концентрации проведения каждый раз предварительных расчетов по соответствующим формулам или с применением специальных таблиц, имеющих в приложении ГФХ.

Как растворитель этиловый спирт находит широчайшее применение в фармацевтической технологии главным образом для приготовления растворов для наружного и внутреннего использования, а в ряде случаев для приготовления инъекционных лекарств. В связи со значительной зависимостью растворяющей способности этилового спирта от его концентрации — процентного содержания абсолютного (безводного) спирта в спиртовом растворе — при использовании водно-спиртовых растворов необходимо знать его концентрацию (в аптечной практике применяют только растворы спирта, главным образом водные; в заводских условиях все шире используют абсолютный, безводный этиловый спирт). Концентрация спиртового раствора обычно выражается в процентах по массе, показы-

вающих содержание безводного спирта (в граммах) в 100 г спиртового раствора, или в процентах по объему, показывающих содержание абсолютного спирта (в миллилитрах) в 100 мл спиртового раствора. Перевод процентов по объему в проценты по массе и обратно, нередко имеющих место в практической деятельности фармацевтов, осуществляется по специальным формулам.

Учет спирта ведется по массе.

В физиологическом отношении спирт является далеко не индифферентным вспомогательным веществом, что следует иметь в виду при его использовании.

Спиртовые растворы, начиная с 15—20%, обладают бактериостатическим и бактерицидным свойством, что позволяет применять их в целях дезинфекции аптечной посуды, хирургического инструментария, рук и т. д. В фармакологическом отношении спирт является представителем группы веществ наркотического действия. С биофармацевтической точки зрения необходимо учитывать возможное взаимодействие спирта с компонентами лекарственной формы и существенное влияние на процессы абсорбции препарата при любых способах введения. Это последнее обстоятельство может существенным образом изменить характер кинетики лекарственных веществ в присутствии спирта, изменить их биологическую доступность, а следовательно, и терапевтическую эффективность. (Назначение спиртовых растворов ряда препаратов внутрь, например, в одних случаях характеризуется резким усилением процессов абсорбции, а в других — снижением их интенсивности.) Растворы этилового спирта любой концентрации обычно хранят в хорошо закупоренных стеклянных бутылках (для предупреждения испарения), в прохладном месте, вдали от огня.

Эфир медицинский (*Aethes medicinalis*) (ГФХ, статья № 34). Это бесцветная, легко подвижная летучая жидкость своеобразного запаха и вкуса, хорошо смешивается со спиртом, жирными и эфирными маслами. Использование эфира как растворителя требует соблюдения ряда предосторожностей вследствие легкой воспламеняемости препарата и взрывоопасности его паров. В фармацевтической практике применяется только эфир, удовлетворяющий требованиям ГФХ в отношении чистоты и окраски. В качестве вспомогательного вещества эфир используется в самых различных фармацевтических процессах — при извлечении, растворении, облегчении измельчения ряда твердых лекарственных веществ и т. д., а также при изготовлении лекарственных форм, главным образом для внутреннего и наружного применения. Хранят эфир в склянках оранжевого стекла, в прохладном, защищенном от света и открытого пламени месте.

Масла жирные (*Olea pinguis*) (ГФХ, статья № 472). Жидкие при комнатной температуре, прозрачные вязкие жидкости, представляющие собой смеси глицеридов различных высокомолекулярных жирных кислот (главным образом триглицериды пальмитиновой, олеиновой и стеариновой кислот). В медицинской практике используют только масла, полученные холодным прессованием (без поджаривания семян) и в холодных прессах. Наиболее часто применяют масло миндаля (*Oleum Amygdalatum*), получаемое из семян миндаля обыкновенного (сладкого и горького), масло персиковое (*Oleum Persicorum*), получаемое из семян персика обыкновенного, абрикоса обыкновенного, сливы домашней и алычи — для приготовления инъекций; масло подсолнечное (*Oleum Helianthi*), получаемое из семян подсолнечника однолетнего, масло арахисное (*Oleum Arachidis*), получаемое из семян земляного ореха (арахиса), и масло кунжутное (*Oleum Sesami*), получаемое из семян кунжута индийского — для внутреннего и наружного применения.

Масла, используемые для изготовления инъекционных лекарств, должны строго отвечать требованиям ГФХ в отношении наличия примесей, величины кислотного числа, прозрачности, плотности и других физико-химических показателей (ГФХ, статьи № 472, 473, 478).

В маслах хорошо растворяются различные препараты — ментол, камфора, фенол, ртуть йодид, фенилсалицилат, алкалоиды — основания, эфирные масла и т. д.

Применение в качестве вспомогательных веществ (растворителей, формообразователей и т. д.) жирных масел может вести к изменению стабильности препарата в лекарственной форме, а также к изменению его фармакокинетической характеристики. Как правило, в присутствии жирных масел замедляются процессы гидролитической деструкции лекарственных веществ и скорость абсорбции в организме. Жирные масла хранят в заполненных доверху хорошо укупоренных стеклянных емкостях и в металлических упаковках.

Глицерин (*Glycerinum*). В медицинской практике обычно применяют глицерин, содержащий 12—16% воды. Это бесцветная, прозрачная, не имеющая запаха вязкая жидкость сладковатого вкуса, обладающая выраженной растворяющей способностью в отношении значительного числа лекарственных веществ. В глицерине хорошо растворяются танин, атропина сульфат, калия йодид, гексаметиленetetрамин, анестезин, борная кислота, ацетилсалициловая кислота, натрия гидрокарбонат, цинка сульфат и т. д. Глицерин нерастворим в жирных маслах, практически нерастворим в эфире, но смешивается во всех соотношениях с водой и этиловым спиртом. Препарат весьма гигроскопичен. Обычно растворение лекарственных веществ в глицерине ведут при нагревании на водяной бане (40—50 °C).

Глицерин сохраняют в широкогорлых плотно закрывающихся штангласах.

Масло вазелиновое, жидкий парафин (*Oleum vaselini, Paraffinum liquidum*) (ГФХ, статья № 481). Это бесцветная, без запаха и вкуса, прозрачная вязкая жидкость, являющаяся продуктом переработки нефти.

Масло вазелиновое нерастворимо в воде и спирте. Хорошо смешивается с хлороформом, эфиром, жирными маслами, кроме касторового. В медицинской практике используется масло вазелиновое специальной очистки, удовлетворяющее требованиям ГФХ в отношении содержания возможных примесей (вода, твердый парафин, органические вещества, сульфиды и т. д.). В масле вазелиновом в различной степени растворяются многие лекарственные вещества, например йод, фенол, тимол, камфора, йодоформ, бензойная кислота, атропин-основание и т. д.

Вазелиновое масло практически не всасывается в поверхности кожи и слизистых оболочек и, как правило, в чистом виде замедляет всасывание самых различных лекарственных веществ. В медицинской практике вазелиновое масло применяется в качестве слабительного средства (для приема внутрь) и для приготовления ряда лекарственных форм для наружного использования (капли, мази и т. д.).

Сохраняют вазелиновое масло в стеклянной таре, в защищенном от света месте.

Диметилсульфоксид, димексид, ДМСО (*Dimethyl sulfoxidum, Dimexidum, DMSO*). В обычных условиях это бесцветная прозрачная жидкость со слабым специфическим запахом, напоминающим запах чеснока, жгучего вкуса. Диметилсульфоксид неограниченно смешивается с водой, при этом температура раствора значительно повышается.

Диметилсульфоксид обладает высокой растворяющей способностью; в нем легко растворяются различные препараты: пенициллин, левомицетин, норсульфазол, бутадione, ацетилсалициловая кислота, фуразолидон, фарагин, гидрокортизон, различные краски, пигменты и газы. В растворах диметилсульфоксида, как правило, меняются стабильность препарата и его абсорбционные свойства. Обладая сам высокой пенетрирующей (проникающей) активностью, диметилсульфоксид резко ускоряет всасывание неповрежденными кожей и слизистыми оболочками многих лекарственных веществ. При этом нередко меняется не только их фармакокинетика, но может иметь место потенцирование действия препарата.

Диметилсульфоксид сам по себе оказывает разностороннее биологическое действие на организм. Применение диметилсульфоксида в лекарственных формах требует тщательного биофармацевтического эксперимента.

Диметилсульфоксид необходимо хранить в плотно закрытой упаковке, при комнатной температуре, тщательно защитив от прямого солнечного света.

Бензилбензоат (Benzylis benzoas). Бесцветная маслянистая жидкость с легким ароматическим запахом и резким вкусом, хорошо смешивается с жирными маслами, этиловым спиртом и эфиром, плохо растворяется в воде и глицерине. В бензилбензоате хорошо растворяются многие препараты, трудно или совсем нерастворимые в обычных растворителях (амид липоевой кислоты, тетурам). При соблюдении определенных условий после смешения растворов этих препаратов в бензилбензоате с другими растворителями, чаще с жирными маслами, растворы сохраняют свою стабильность. Бензилбензоат в настоящее время разрешен в качестве компонента сложного растворителя для приготовления некоторых инъекций. Бензилбензоат сохраняют в плотно закупоренной таре, защищенной от действия света.

Пропиленгликоль (Propylenglycolum). Прозрачная вязкая бесцветная жидкость сладковатого вкуса. Хорошо смешивается с этиловым спиртом, водой и не смешивается с жирными маслами. Используется для приготовления ряда инъекционных лекарств.

Вследствие гигроскопичности пропиленгликоль, как и другие растворители, рекомендуют хранить в плотно закрытой таре. Пропиленгликоль способен влиять на стабильность процесса всасывания лекарственных веществ.

Способы прописывания растворов. При назначении растворов в качестве жидких лекарств используются различные способы составления рецептов.

Простейшими способами являются непосредственное назначение ингредиентов раствора (растворяемых веществ и растворителя) с прямым указанием их количеств (рецепт № 26) или же назначение растворяемых веществ и их количеств и качества раствора, который следует получить (рецепт № 27):

№ 26. Rp.: Aluminis 2,0
Aq. destill. 200 ml
MDS. Для спринцеваний

№ 27. Rp.: Acidi ascorbinici 2,0
Natrii bromidi 4,0
Glucosi 120,0
Aq. destill. ad 300 ml
MDS. По 1 столовой ложке 3 раза в день

В рецепте № 26 предполагается получить 200 мл, а в рецепте № 27 — 300 мл раствора. В последнем случае, следовательно, должно быть взято воды столько, чтобы суммарный объем смеси по рецепту составил 300 мл.

Широко используется указание на количество и процентную концентрацию раствора (рецепт № 28) или же сочетаются первый и третий способы (рецепт № 29):

№ 28. Rp.: Sol. Furacilini 0,02% 400 ml
DS. Полоскать горло через каждые 30 мин

№ 29. Rp.: Hydrargyri diiodidi 0,06
Sol. Kalii iodidi 3% 200 ml
MDS. По 1 столовой ложке 3 раза в день

В рецепте № 28 растворитель точно не обозначен. В таких случаях подразумевается приготовление раствора на дистиллированной воде. При изготовлении лекарств по этому рецепту должно быть взято 0,08 г фурацилина и 400 мл дистиллированной воды.

По рецепту № 29 следует взять 0,06 г ртути дийодида, 6 г калия йодида и 200 мл дистиллированной воды (или 30 мл концентрированного 20% раствора калия йодида и 170 мл воды).

Весьма употребительным является способ, при котором указывается соотношение между растворяемым веществом и раствором с помощью лат. ex (из) (рецепт № 30):

№ 30. Rp.: Sol. Natrii hydrocarbonatis ex 2,0—100 ml
Natrii benzoatis 0,5
Sirupi simplicis 20 ml
MDS. По 1 чайной ложке 3 раза в день

Для приготовления этого лекарства необходимо взять 2 г натрия гидрокарбоната, 0,5 г натрия бензоата, 20 мл простого сиропа и 100 мл дистиллированной воды. В итоге должно быть получено 120 мл микстуры.

СПОСОБЫ ПРИГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРОВ

При растворении различных лекарственных препаратов необходимым и в подавляющем большинстве случаев достаточным условием является приведение в соприкосновение растворяемого вещества и растворителя, например обливание первого вторым. Остальное совершается само собой.

В аптечной практике чаще всего раствор готовят в стеклянной посуде. Тонкостенные сосуды (колбы, химические стаканы и т. п.) непрактичны и используются очень редко. Для практической работы, как правило, используются цилиндры и широкогорлые материальные банки соответствующей емкости. По установившейся традиции эти банки называются подставками. Они более прочны, удобны для быстрого помещения сыпучих препаратов, взвешивания жидкостей и взбалтывания раствора, но требуют осторожности при применении горячих растворителей и получении саморазогревающихся растворов.

В соответствии с инструкцией, утвержденной приказом по Министерству здравоохранения СССР № 412 от 23 мая 1972 г., жидкие лекарства для внутреннего и наружного применения, за исключением некоторых неводных, готовят в аптеках весообъемным методом и отпускают по объему в миллилитрах. Порядок приготовления растворов состоит в том, что

в сполоснутую дистиллированной водой подставку отмеривают сначала требуемое количество воды, в которой растворяют взвешенный медикамент. Ядовитые и сильнодействующие вещества и их растворы *после проверки доз* добавляют в рассчитанное количество дистиллированной воды в первую очередь. Общий объем жидких лекарств определяют суммированием объемов жидких ингредиентов.

Если количество сухих препаратов, концентрированные растворы которых отсутствуют, входит в состав приготавливаемой микстуры в суммарном количестве, не превышающем 5%, то их, согласно приказу Министерства здравоохранения СССР № 412 от 23 мая 1972 г., растворяют в отмеренном количестве воды или другой жидкости. При этом объем микстуры увеличивается незначительно, не превышая норм отклонений, допустимых в соответствии с приказом № 382 по Министерству здравоохранения СССР от 2 сентября 1961 г. для лекарственных форм аптечного изготовления. Следовательно, при определении общего объема микстуры количество сухих препаратов в расчет не принимается.

Пример.

Rp.: Natrii bromidi
Analgini aa 3,0
Aq. destillatae 200 мл
MDS

Объем микстуры составляет 200 мл. Сначала в склянку для отпуска отмеривают 15 мл 20% раствора натрия бромиды (концентрированный раствор 1:5). В подставку отвешивают 3 г анальгина, концентрированный раствор которого отсутствует, растворяют его в 185 мл воды и процеживают в склянку для отпуска, где уже находятся 15 мл 20% раствора натрия бромиды. Прибавление 3 г анальгина увеличило объем микстуры на 2 мл, что находится в пределах допустимых отклонений.

При изготовлении микстур, содержащих 5% и более 5% сухих препаратов, используют концентрированные растворы этих препаратов. При отсутствии концентрированных растворов указанных препаратов микстуры приготавливают в мерной посуде или объем воды, требуемый для растворения сухих препаратов, определяют путем расчета, учитывая коэффициент увеличения объема, т. е. прирост объема раствора при растворении 1 г вещества (приложение 1 к приказу Министерства здравоохранения СССР № 412 от 23 мая 1972 г.).

Не допускается прибавление сухих препаратов в количествах 5% и более непосредственно в отмеренную жидкость, так как при этом изменение объема микстуры превысит допустимые нормы отклонений.

Пример.

Rp.: Natrii bromidi
Kalii iodidi aa 6,0
Glucosi 60,0
Tincturae Convallariae maijalis 5,0
Aq. destillatae 200 мл
MDS.

Объем микстуры, подсчитанный как сумма жидких ингредиентов, составляет 205 мл. Микстуру готовят с использованием концентрированных растворов. В склянку для отпуска отмеривают 20 мл воды, 120 мл 50% раствора глюкозы, 30 мл 20% раствора натрия бромиды и 30 мл 20% раствора калия йодида. В последнюю очередь прибавляют 5 мл настойки ландыша.

Если в аптеке отсутствует концентрированный раствор глюкозы, то микстуру готовят в мерной посуде (колбе) вместимостью 200 мл, в которую сначала отмеривают примерно 120—130 мл воды и в ней растворяют 60 г глюкозы, а затем добавляют 30 мл 20% раствора натрия бромиды и 30 мл 20% раствора калия йодида. Полученный раствор доводят водой до отметки и процеживают в склянку для отпуска, куда в последнюю очередь прибавляют 5 мл настойки ландыша.

При отсутствии мерной посуды и концентрированного раствора глюкозы микстуру готовят весо-объемным методом, рассчитывая необходимое для растворения 60 г глюкозы количество воды, исходя из коэффициента увеличения объема при растворении указанного количества глюкозы по таблице приложения 1 к приказу Министерства здравоохранения СССР № 412 от 23 мая 1972 г.

В соответствии с этой таблицей 60 г глюкозы при растворении займут объем, равный 38,4 мл (60:0,64). Следовательно, количество дистиллированной воды, необходимое для приготовления 200 мл микстуры, составит 200 мл — (38,4 мл + 30 мл 20% раствора натрия бромиды + 30 мл 20% раствора калия йодида) = 101,6 мл.

В подставку отмеривают 101,6 мл воды, растворяют в ней 60 г глюкозы, процеживают полученный раствор в склянку для отпуска, в которую отмеривают 30 мл 20% раствора натрия бромиды, 30 мл 20% раствора калия йодида и в последнюю очередь — 5 мл настойки ландыша.

Жидкие лекарственные препараты (настойки, жидкие экстракты, водные и спиртовые растворы, сиропы, ароматные воды и т. д.) добавляют к водному раствору в последнюю очередь.

При растворении друг в друге жидкостей, не очень существенно отличающихся по количеству, вначале берут препарат, назначенный в меньшем количестве. Жидкости, назначенные в небольших количествах (1—5 мл), а также сильно летучие и пахучие жидкие препараты и концентрированные кислоты всегда необходимо отмеривать в отдельном небольшом сосуде и прибавлять к заранее отмеренному растворителю. Крепкие кислоты, особенно серную кислоту, прибавляют к растворителю понемногу, тонкой струйкой и при постоянном размешивании.

Вязкие густые препараты (экстракты, ихтиол и т. п.) взвешивают сначала в легкой фарфоровой или эмалированной чашке (но ни в коем случае не в ступке во избежание перегрузки весов) и растворяют при растирании пестиком, постепенно прибавляя растворитель.

В ряде случаев целесообразно активное вмешательство в процесс растворения, прежде всего с целью его ускорения. Для ускорения растворения, как уже указывалось, применяют перемешивание раствора, растирание растворяемого вещества, температурные воздействия.

При приготовлении растворов газообразных веществ, например углекислого ангидрида, аммиака и т. п., необходимо использовать по возможности охлажденные растворители.

Процеживание и фильтрование раствора. Свежеприготовленные растворы, как правило, недостаточно чисты вследствие почти неизбежного загрязнения исходных препара-

тов небольшим количеством нерастворимых примесей. Иногда эти примеси являются мелкодисперсными и обуславливают общую мутность раствора, иногда имеют вид хлопьев, волосков фильтровальных материалов, соринок и т. п.

Для получения доброкачественных растворов нерастворимые примеси удаляют процеживанием или фильтрованием, как это описано в первой части учебника. Указанные заключительные операции проводят обычно одновременно с перенесением раствора из подставки в отпускную склянку.

Приготовление растворов из концентратов

Наряду с применением для приготовления растворов чистых лекарственных веществ и растворителей в аптечной практике широко используются различные концентрированные растворы. Концентрированные растворы обычно готовятся в запас и играют роль полуфабрикатов (заготовок). В случае надобности эти полуфабрикаты разбавляют соответствующим количеством растворителя и превращают в обычные растворы, которые используют в составе лекарственных форм. Широкое применение запасных растворов вместо растворов, изготовленных по мере надобности из сухих лекарственных препаратов, является заслугой советских фармацевтов и позволяет резко увеличить производительность труда ассистентов и ускорить отпуск лекарства больному (см. часть первую). При использовании концентрированных растворов резко сокращаются кропотливые индивидуальные операции взвешивания ингредиентов, расход вспомогательной посуды и воронок, необходимое время работы, увеличивается точность работы и уменьшается возможность ошибок. В практике небольших аптек, приготовляющих небольшое количество жидких лекарств, применение концентрированных растворов не всегда оправдывается.

Не всякий концентрированный раствор может быть использован в качестве запасного концентрата. Последний должен прежде всего обладать достаточной устойчивостью при хранении. На практике используются исключительно хорошо изученные растворы, имеющие целесообразную концентрацию. Запасные растворы должны в обязательном порядке сохраняться в определенных, установленных опытом условиях, гарантирующих отсутствие быстрой порчи растворенного вещества. Каждый концентрированный раствор имеет, кроме того, определенный срок годности, который должен строго соблюдаться. Сроки годности растворов-заготовок различны и определяются опытом и основанными на нем специальными инструкциями. Сроки хранения некоторых концентрированных растворов в условиях аптеки в соответствии с приказом по Министерству здравоохранения СССР № 412 от 23 мая 1972 г. представлены в приложении 7 (сроки хранения указаны для растворов, при-

готовленных в асептических условиях и хранящихся в материальных склянках).

Все концентрированные растворы после приготовления подлежат обязательно аналитической проверке: качественной (на идентичность) и количественной (на точность концентрации).

Концентрированные растворы-заготовки должны готовиться в условиях строгой чистоты. Вода для растворения лекарственных препаратов должна быть свежепрокипяченной и охлажденной в закрытом сосуде. Тщательно вымытая посуда должна быть хорошо сполоснута прокипяченной дистиллированной водой. Фильтры и ватные тампоны для процеживания должны готовиться из незапыленных материалов, по возможности без прикосновения рук, а лучше всего быть стерилизованными. Во время фильтрации и процеживания растворы, находящиеся в воронках, следует защищать от попадания пыли стеклянными пластинками или другими подходящими крышками.

Указанные обязательные предосторожности необходимы во избежание значительного загрязнения растворов микрофлорой. Опыт показывает, что в ряде концентрированных растворов могут жить и размножаться различные бактерии, дрожжи, грибы плесени, которые далеко не всегда безразличны для растворенного вещества и больных, пользующихся такими растворами. Необходимо иметь в виду, что неожиданная более или менее значительная муть, возникающая спустя некоторое время, различные, особенно слизистые, хлопья и осадки часто являются показателями сильного микробного загрязнения раствора и его безусловной непригодности к использованию.

Правильное приготовление растворов путем разведения концентратов предполагает умение быстро и безошибочно подсчитать необходимое количество исходного концентрата и растворителя, объединяемых в один раствор.

При подсчетах разведений концентратов, у которых концентрация обозначена в виде отношения количества растворимого вещества к количеству раствора, необходимое количество суховещества умножают на величину разведения, т. е. на вторую цифру концентрационного отношения. Например, если необходимое количество сухого растворимого вещества равно S граммам, а запасной раствор имеет концентрацию 1:10 или, в общем виде, 1: N , то необходимое количество раствора-концентрата будет равно:

$$S \cdot 10 = 10 \cdot S \text{ мл},$$

или в общем случае

$$S \cdot N = N \cdot S \text{ мл}.$$

Если (что на практике встречается относительно редко) концентрация раствора-заготовки обозначена в виде приведен-

ного к единице отношения растворенного вещества к растворителю (например, $1+2$, $1+N$), то по аналогии с предыдущим случаем концентрированного раствора необходимо взять:

$$C \cdot (1+2) = 3 \cdot C \text{ мл.}$$

или

$$C \cdot (1+N) = (1+N) \cdot C \text{ мл.}$$

Если концентрация запасного раствора выражена в процентах и в общем случае равна N , то при тех же условиях запасного раствора нужно взять:

$$C \cdot \frac{100}{N} \text{ мл.}$$

На практике очень часто приходится определять необходимое количество запасного раствора по его концентрации, выраженной в процентах, количеству приготавливаемого раствора и его концентрации, выраженной в процентах, количеству приготавливаемого разведенного раствора и его концентрации, выраженной также в процентах. Например, имеется a -процентный концентрированный раствор. Сколько нужно взять этого раствора для получения V миллилитров разведенного раствора с концентрацией b процентов? Разумеется, для решения задачи необходимо условие:

$$a > b,$$

Предположим, что необходимое количество концентрата равно x миллилитрам. Тогда соответственно понятию процента как $1/100$ части количество растворенного вещества в концентрированном растворе должно быть равно:

$$a \frac{x}{100}.$$

а в полученном разведенном растворе:

$$b \frac{V}{100}.$$

По смыслу обе величины должны быть взаимно равными, следовательно:

$$a \frac{x}{100} = b \frac{V}{100}.$$

После решения уравнения имеем:

$$x = V \frac{b}{a} \text{ мл.} \quad (1)$$

Отсюда легко определить необходимое количество растворителя (y) для разбавления заготовки:

$$y = V - x \text{ мл.} \quad (2)$$

Иногда встречается необходимость приготовления раствора заданной концентрации из двух растворов (один с большей, а другой с меньшей концентрацией). Например, имеется два раствора с концентрациями a и c процентов. В каком соотношении должны быть смешаны эти растворы, чтобы получилось V миллилитров раствора с концентрацией b процентов? Естественно, что

$$a > b > c.$$

Примем, что для решения задачи необходимо взять: x миллилитров a -процентного раствора, $(V-x)$ миллилитров c -процентного раствора. Учитывая предыдущую задачу, можно составить следующее уравнение:

$$ax + c(V-x) = bV.$$

Отсюда

$$x = V \frac{(b-c)}{(a-c)} \text{ мл.} \quad (3)$$

При условии $c=0$ уравнение (3) превращается в уравнение (1).

Весьма удобным для разведения концентрированных растворов является так называемое правило смешения. Предположим, что из двух растворов с концентрациями a и c процентов нужно приготовить b -процентный раствор ($a > b > c$). В каком соотношении нужно смешать исходные растворы? Обозначим искомые количества через x (a -процентный раствор) и y (c -процентный раствор). Очевидно, что количество приготавливаемого b -процентного раствора должно равняться $(x+y)$. Тогда согласно предыдущему:

$$ax + cy = b(x+y)$$

$$\frac{x}{y} = \frac{b-c}{a-b}.$$

Приравнивая соответственные члены отношений, имеем:

$$x = b - c$$

$$y = a - b$$

Напишем условия нашей задачи и найденный результат следующим образом:

$$\begin{array}{ccc} a & & (b-c) \\ & \searrow \quad \swarrow & \\ & b & \\ & \swarrow \quad \searrow & \\ c & & (a-b) \end{array} \quad (4)$$

Заметим, что один из ответов нашей задачи, относящийся к a -процентному раствору, получается вычитанием заданных

концентраций (меньшей из большей) по диагонали снизу вверх направо ($b-c$), а второй, относящийся к c -процентному раствору, таким же путем, но по направлению сверху вниз направо ($a-e$). Нужно твердо запомнить, что почуемые ответы записываются против соответствующих растворов. Например, в каких соотношениях нужно смешать 30 и 15% растворы, чтобы получить 20% раствор? Выполним действие, имеем:

$$\begin{array}{ccc} 30 & & 5 \\ & \searrow & \swarrow \\ & 20 & \\ & \swarrow & \searrow \\ 15 & & 10 \end{array}$$

Следовательно, нужно смешать 5 частей 30% раствора и 10 частей 15% раствора. В результате смешения получится 15 частей 20% раствора.

Второй пример: в каких соотношениях нужно смешать воду, т. е. 0% раствор, и 25% раствор, чтобы получить 6% раствор?

$$\begin{array}{ccc} 25 & & 6 \\ & \searrow & \swarrow \\ & 6 & \\ & \swarrow & \searrow \\ 0 & & 19 \end{array}$$

Следовательно, нужно смешать 6 частей 25% раствора и 19 частей воды. В итоге будет получено 25 частей 6% раствора.

Растворы кислот. Разведенные кислоты при приготовлении растворов рассматриваются, если только препарат не назван более точно, как стандартный исходный препарат, и при всех расчетах, связанных с концентрацией растворов, приготовляемых по врачебному рецепту, принимаются за исходную единицу.

К числу указанных препаратов кислот относится:

Acidum aceticum dilutum —	30% раствор CH_3COOH
Acidum hydrochloricum dilutum —	8,3% раствор хлористого водорода (ГФХ)
Acidum sulfuricum dilutum —	16% раствор H_2SO_4
Acidum nitricum dilutum —	16% раствор HNO_3
Acidum phosphoricum dilutum —	12,5% раствор H_3PO_4

Соответственно сказанному выше при назначении Solutionis Acidi hydrochlorici 3% 100 мл или Solitionis Acidi hydrochlorici ex 3 г на 100 мл должен отпускаться раствор, состоящий из 3 мл разведенной хлористоводородной кислоты и 97 мл дистиллированной воды.

Если в рецепте прописана Acidum hydrochloricum без обозначения концентрации, отпускают Acidum hydrochloricum dilutum (ГФХ, статья № 18), принимая ее за единицу или за 100%.

Примеры:

а) Rp.: Sol. Acidi hydrochlorici 3% 100 мл

Для приготовления раствора следует взять 3 мл хлористоводородной кислоты, отвечающей требованиям статьи № 18 ГФХ, и довести дистиллированной водой до 100 мл. Как правило,

такой раствор готовят с использованием бюреточной установки из концентрата 1:10, поскольку держать разведенную хлористоводородную кислоту концентрацией 8,3% в ассистентской комнате не рекомендуется. В этом случае в отпускную склянку отмеривают 30 мл концентрата и 70 мл дистиллированной воды.

б) Rp.: Sol. Acidi hydrochlorici 6% 100 мл

Раствор № 2 по прописи Демьяновича.

При изготовлении раствора № 2 по Демьяновичу исходят из фактического содержания хлористого водорода в растворе (4,5%), используя для разведения концентрированную 25% хлористоводородную кислоту, отвечающую требованиям статьи № 17 ГФХ. Такой кислоты для приготовления раствора следовало бы взять 6 мл. Однако поскольку в аптеках имеется, как правило, лишь разведенная хлористоводородная кислота (8,3%), то раствор № 2 по Демьяновичу готовят именно из нее, отмеривая в отпускную склянку 18 мл такой кислоты и до 100 мл дистиллированной воды. Разведенную хлористоводородную кислоту концентрацией 8,3% следует приносить в ассистентскую комнату лишь для приготовления раствора по прописи Демьяновича, после чего она должна быть убрана на место.

Раствор уксусной кислоты (так же, как раствор аммиака) следует готовить, исходя из фактического содержания препарата в стандартном растворе.

Растворы перекиси водорода. Стандартным фармацевтическим препаратом, подразумеваемым под названием «раствор перекиси водорода» (Solutio Hydrogenii peroxidi dilutum), является 3% водный раствор безводной перекиси водорода H_2O_2 (ГФХ, статья № 621).

Однако при приготовлении разведений с иным содержанием H_2O_2 расчет производят только на безводную перекись водорода. Поэтому при назначении в рецепте:

№ 31. Rp.: Sol. Hydrogenii peroxidi 1% 100 мл
DS. Полоскание

или

№ 32. Rp.: Hydrogenii peroxidi 1% 100 мл
DS. Полоскание

берут 33,3 мл фармакопейного (3%) раствора перекиси водорода и 66,7 мл воды, т. е. готовят раствор, содержащий 1% H_2O_2 .

Для приготовления растворов с концентрацией выше 3% H_2O_2 исходят из пергидроля, рассматривая его как 30% H_2O_2 . Например, по рецептам:

№ 33. Rp.: Hydrogenii peroxidi 5% 100 мл
DS. Для обработки раны

№ 34. Rp.: Sol. Hydrogenii peroxidi ex 5,0 100 мл
DS. Для обработки раны

смешивают 16,7 мл пергидроля (5 мл H_2O_2) и 83,3 мл воды.
При назначении:

№ 35. Rp.: Sol. Perhydrolis 5% 100 мл
DS. Для смазывания десен

Для приготовления этого раствора пергидроль (30% H_2O_2) рассматривается в качестве *исходной единицы*, т. е. для получения раствора берут 5 мл пергидроля и 95 мл воды, что дает раствор, содержащий 1,5% H_2O_2 .

Разведение формалина и жидкости Бурова. Фармакопейный препарат «раствор формальдегида» представляет собой 37% раствор формальдегида (CH_2O). Жидкость Бурова, или раствор основного ацетата алюминия, является 8% раствором основной уксусноалюминиевой соли $\text{Al}(\text{OH})(\text{OOCCH}_3)_2$.

По специальному указанию ГФХ различают два случая:

1. Раствор назначен с использованием в рецепте условного названия препарата («формалин», жидкость Бурова). Последний в этом случае принимают за *исходную единицу*.

№ 36. Rp.: Sol. Liquoris Burovi 5% 100 мл
DS. Примочка

№ 37. Rp.: Liq. Burovi 5 мл
Aq. destill. ad 100 мл
DS. Примочка

Оба назначения равноценны друг другу и обозначают раствор, получаемый смешением 5 мл жидкости Бурова и 95 мл воды.

№ 38. Rp.: Sol. Formalini 10% 100 мл
DS. Для смазывания

№ 39. Rp.: Formalini 10,0
Aq. destill. ad 100 мл
DS. Для смазывания

Рецепты равнозначны. Смешивают формалина 10 мл, воды 90 мл.

2. Раствор назначен с использованием химического названия растворенного вещества («формальдегид», «основной ацетат алюминия»). Фармакопейные препараты рассматриваются в этом случае как *концентраты*, подлежащие разведению.

№ 40. Rp.: Sol. Aluminii subacetatis 2% 100 мл
DS. Примочка

№ 41. Rp.: Sol. Aluminii subacetatis ex 2% 100 мл
DS. Примочка

В обоих случаях берут: жидкости Бурова [8% раствор $\text{Al}(\text{OH})(\text{OOCCH}_3)_2$] 25 мл, воды 75 мл.

№ 42. Rp.: Sol. Formaldehydi 2% 100 мл
DS. От пота

№ 43. Rp.: Sol. Formaldehydi ex 2,0 100 мл
DS. От пота

И здесь в обоих случаях берут: формалина (37% раствор CH_2O) 5,4 мл, воды 94,6 мл. Для удобства работы указанные значения округляют до целых величин.

Особые случаи растворения

Растворы серебра нитрата и калия перманганата. Серебра нитрат и калия перманганат часто назначают в виде растворов, главным образом для наружного употребления. Обе соли являются окислителями и легко разрушаются в присутствии восстановителей, в том числе многих органических веществ. Причиной разрушения могут оказаться недоброкачественная дистиллированная вода, в том числе загрязненная микрофлорой, плохо вымытая посуда, а также фильтрующие материалы, например фильтровальная бумага и вата или, точнее говоря, содержащиеся в них легко окисляющиеся органические продукты.

По последней причине обычно избегают процеживания растворов серебра нитрата и калия перманганата сквозь вату или фильтрования их сквозь бумагу. На практике оба препарата чаще всего растворяют непосредственно в отпускной склянке в профильтрованной воде, не содержащей механических включений и, в частности, волосков ваты или фильтровальной бумаги, что достигается предварительным промыванием фильтра водой. Оба раствора без всяких опасений могут быть также профильтрованы сквозь стеклянный фильтр или фильтр из длиноволокнистого асбеста, предварительно промытый водой.

Существенно важным условием получения устойчивых растворов является применение вполне доброкачественной дистиллированной воды, не содержащей органических веществ и хлоридов. Необходимо использовать только свежеперегнанную воду. Постоявшая вода часто обладает заметной восстановительной способностью вследствие содержания микрофлоры и продуктов ее жизнедеятельности.

По данным П. Н. Корabelьского (1946), разрушение калия перманганата при процеживании его растворов сквозь вату или фильтровальную бумагу усиливается при увеличении концентрации раствора и уменьшается при употреблении ваты и фильтров, предварительно промытых горячей водой.

№ 44. Rp.: Sol. Argenti nitratis 2% 30 мл
DS. Для смазываний

Подготовив отпускную склянку из темного стекла с притертой пробкой, подставку и воронку с небольшим и сравнительно плотным ватным фильтром, промывают последний почти кипящей свежеперегнанной водой для удаления растворимых

органических веществ. Первые промывные воды употребляют для ополаскивания подставки, а последующие — склянки и пробки. Ни в коем случае не следует возвращать промывные воды на фильтр.

После указанной подготовки в подставку отмеривают 30 мл свежеперегнанной воды, процеживают ее в отпускную склянку, добиваясь отсутствия нерастворимых частиц, заметных невооруженным глазом. В фильтрате, находящемся в отпускной склянке, растворяют 0,6 г серебра нитрата и визуально проверяют отсутствие в растворе нерастворимых загрязнений, которые иногда заносятся вместе с недостаточно чистым препаратом. При наличии в растворе соринок его приходится процеживать, рассматривая эту операцию как крайнюю необходимость.

Если имеется стеклянный фильтр (№ 2), то приготовление раствора может производиться обычным путем, т. е. в подставке с последующим фильтрованием жидкости.

Растворы серебра нитрата при отпуске положено печатывать. Отпуск растворов с концентрацией выше 2% (до 10%) производится исключительно в руки врача или же по его доверенности, заверенной его собственной печатью. Отпуск растворов серебра нитрата в родильные дома для профилактики бленнореи новорожденных разрешается производить не свыше 2% концентрации с обозначением на этикетке «Для новорожденных» и с указанием процента концентрации раствора цифрой и прописью.

№ 45. Rp.: Sol. Kalii permanganatis 1:4000 500 мл
DS. Для полоскания горла

Разбавленные растворы калия перманганата готовятся так, как указано в предыдущем рецепте. Для отпуска раствора нужна склянка из темного стекла.

Для приготовления концентрированных растворов калия перманганата необходимо иметь в виду его медленную растворимость в воде. Это неудобство преодолевают растиранием препарата в ступке с горячей водой.

Концентрированные растворы калия перманганата нуждаются в освобождении от двуокиси марганца, которая почти всегда присутствует в составе препарата и катализирует его разложение под влиянием света. Удаление двуокиси марганца в лабораторной практике производят путем длительного отстаивания раствора и сливания его с осадка. В аптечной практике эту операцию удобнее проделывать при помощи стеклянного фильтра.

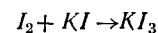
№ 46. Rp.: Sol. Kalii permanganatis 5% 50 мл
DS. Для обработки ожогов

В мерную колбу вместимостью 50 мл отмеривают цилиндром 10—15 мл горячей процеженной воды, а в ступку — 2,5 г калия

перманганата. Последний осторожно растирают с 5—10 мл горячей воды и сливают в колбу. Объем раствора в колбе доводят до 50 мл, после чего сливают для отпуска. В случае, если концентрация калия перманганата в растворе менее 1%, препарат растворяют без растирания в ступке с водой.

Водные растворы йода. Кристаллический йод очень мало (1:5000) растворим в чистой воде. Насыщенный раствор йода, получаемый настаиванием препарата с водой, имеет буроватую окраску и иногда служит реактивом. Для медицинских целей этот раствор слишком слаб, поэтому используют растворы йода, имеющие концентрацию, как правило, не ниже 1%.

Получение водных растворов йода такой концентрации основано на образовании легко растворимых комплексных соединений йода с йодидами щелочных металлов (перйодиды):



Из растворов йода наиболее употребителен раствор Люголя.

№ 47. Rp.: Iodi 1,0
Kalii iodidi 2,0
Aq. destill. ad 20 мл
MDS. Раствор Люголя

При изготовлении раствора Люголя или других им подобных растворов существенным условием является растворение йода в возможно концентрированном растворе йодида, т. е. растворение смеси йода и йодида металла в возможно малом количестве воды. В противном случае скорость растворения йода уменьшается.

Растворение иногда производят в фарфоровой ступке. Однако в этом нет надобности.

Проще всего помещать йод и калия йодид в подставку и прибавлять сначала лишь около 1,5 мл воды (сравни растворимость калия йодида). По растворении йода (что совершается почти мгновенно) раствор доливают до нужного объема водой. Во избежание порчи дистиллированной воды вследствие загрязнения ее парами йода доливание раствора водой должно производиться не из штангласа, а из отдельной небольшой баночки или мензурки. При применении гибкого шланга для воды необходимость в этой предосторожности отпадает.

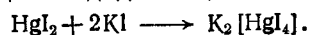
Растворы йода процеживают сквозь небольшой комочек промытой ваты или стеклянные фильтры. Фильтрование сквозь бумагу не рекомендуется, так как последняя адсорбирует много йода.

Отпуск растворов Люголя производят в посуде оранжевого стекла, так как в присутствии воды йод светочувствителен. Йод быстро разрушает корковые пробки, поэтому склянки с раство-

рами йода укупоривают резиновыми или парафинированными пробками.

Ввиду того что йод сильно летуч, а пары его действуют на металлы (коромысло весов), взвешивание йода должно осуществляться по возможности быстро. Для удаления остатков йода, дающего плотно пристающие возгоны, чашку ручных весов следует тщательно вытирать кусочком ваты или бумажной салфетки, смоченным крепким спиртом. Нельзя взвешивать йод на металлических чашках весов. Наиболее целесообразно взвешивать его на кружочке пергаментной бумаги.

Растворы ртути дийодида. Ртутный дийодид почти нерастворим в воде. Тем не менее его назначают внутрь в виде растворов, содержащих до 0,07% Hg_2 . Получение таких растворов основано на образовании легко растворимых комплексных солей ртути дийодида с йодидами щелочных металлов:



Наиболее употребительным раствором ртути дийодида является:

№ 48. Rp.: Hydrargyri diiodidi 0,12
Kalii iodidi 6,0
Aq. destill. 180 мл
MDS.

При изготовлении растворов ртути дийодида необходимо обрабатывать последний возможно концентрированным раствором йодида щелочного металла. В противном случае растворение может сильно задержаться.

В чистую подставку отвешивают калия йодид и ртути дийодид и прибавляют сначала лишь немного воды (2—3 мл). После полного растворения красных крупинок ртути дийодида добавляют остаток воды. Раствор процеживают сквозь вату в склянку из темного стекла. После проверки чистоты раствора склянку опечатывают.

Раствор ртути дихлорида. Отвешивают ртути дихлорид как препарат списка А на особых весочках, хранящихся в шкафу А в отделении для особо ядовитых веществ и используемых только для определения массы ртути дихлорида. Там же находится и посуда для приготовления раствора ртути дихлорида, которую немедленно после его изготовления моют под наблюдением фармацевта и убирают на место.

Раствор ртути дихлорида готовят при нагревании, так как препарат очень медленно растворяется в воде комнатной температуры. Приготовленный раствор опечатывают, снабжают этикеткой «Яд», «Обращаться с осторожностью» и изображением черепа со скрещенными костями. На этикетке на русском (или местном) языке указывают название, концентрацию и назначение лекарства. При использовании раствора в качестве дезинфицирующего средства его готовят путем растворения

равного по отношению к массе ртути дихлорида количества натрия хлорида, улучшающего растворимость препарата и его стабильность. Полученный раствор окрашивают эозином, что отмечают на этикетке.

№ 49. Rp.: Sol. Hydrargyri dichloridi 1,0:1000 300 мл
DS. Для дезинфекции

В небольшом количестве воды (10—15 мл) растворяют 0,3 г ртути дихлорида и 0,3 г натрия хлорида, добавляют остальную воду, процеживают в склянку для отпуска, куда добавляют 3—5 капель раствора эозина. Оформление, хранение и отпуск такие же, как указано выше.

Раствор фурацилина.

№ 50. Rp.: Solutionis Furacilini 1,0:5000 200 мл
DS. Полоскание

В связи с плохой растворимостью фурацилина раствор последнего готовят при нагревании в концентрации 1:5000.

Если в рецепте специально не указан растворитель, то применяют 0,9% раствор натрия хлорида, уменьшающий раздражающее действие.

0,04 г фурацилина, отвешенного как красящее вещество, и 1,8 г натрия хлорида растворяют в дистиллированной воде (в колбе или эмалированной посуде) при нагревании.

Растворы темисала. Темисал представляет собой смесь эквимолекулярных количеств теоброминат-натрия и натрия салицилата.

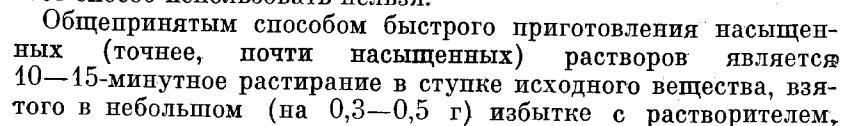
№ 51. Rp.: Themisali 4,0
Aq. Menthae
Aq. destill. aa. 60 мл
MDS.

Доброкачественный (свежий) темисал легко растворяется в воде, не содержащей уголекислоты, образуя прозрачные и сильнощелочные растворы, жадно поглощающие двуокись углерода. Уголекислота и кислоты легко разрушают теоброминат натрия и вытесняют из него плохо растворимый теобромин. Старый или небрежно сохранявшийся темисал, поврежденный действием двуокиси углерода, растворим в горячей воде, но при охлаждении раствора выделяет нерастворимый осадок теобромината.

При изготовлении растворов темисала необходимо применять воду, не содержащую уголекислоты, т. е. свежеперегнанную либо свежепрокипяченную. При соблюдении этого условия доброкачественный темисал растворяется без затруднений. При наличии несколько поврежденного препарата, потерявшего полную растворимость в воде, его обливают полторным количеством свежепрокипяченной горячей воды и полученный раствор охлаждают, не обращая внимания на выделение осадка. Осадок (теобромин) растворяют путем осторожного и медлен-

Раствор осарсола.

Осарсол очень мало растворим в воде, но хорошо растворяется в растворах едких щелочей и в растворе натрия гидрокарбоната, причем в последнем случае в растворе протекает реакция нейтрализации.



В отличие от большинства водных растворов при приготовлении неводных растворов в склянку помещают сначала растворимое вещество (рыхлые, объемистые вещества — при помощи сухой воронки), а затем растворитель. При обратном порядке

работы помещение сухого порошка в склянку часто является весьма затруднительным делом.

№ 53. Rp.: *Acidi borici* 0,3
Sp. aethylici 70% 10 мл
MDS. По 3 капли в правое ухо 3 раза в день

В чистую сухую склянку с хорошо подобранной пробкой всыпают 0,3 г борной кислоты, отмеривают 10 мл 70% этилового спирта и быстро закрывают пробкой с целью предотвращения улетучивания спирта. Плотно закрытую склянку для ускорения растворения можно поставить в теплую (негорячую) воду (40—50°C).

№ 54. Rp.: *Acidi salicylici*
Acidi lactici aa 1,0
Collodii elastici 10,0
MDS. Мозольная жидкость

В сухую склянку с хорошо пригнанной пробкой всыпают 1 г салициловой кислоты. Склянку тарируют и взвешивают в нее молочную кислоту, затем коллодий. Склянку немедленно закупоривают и жидкость слегка взбалтывают до растворения салициловой кислоты:

№ 55. Rp.: *Iodi* 0,1
Vasellini 1,0
Benzini 100 мл
MDS. Смазывание

В сухую склянку с хорошо подобранной пробкой помещают 0,1 г кристаллического йода. Сосуд тарируют и взвешивают в него расплавленный при легком подогревании вазелин, после чего отмеривают бензин. Склянку закупоривают, и жидкость осторожно помешивают. Йод растворяется в бензине с фиолетовым окрашиванием раствора.

№ 56. Rp.: *Aetheris pro narcosi* 35 мл
Chinini dihydrochloridi 0,3
Sp. aethylici 95% 3 мл
Ol. Persicorum ad 60,0
DS. Для клизмы

В сухую склянку помещают 0,3 г хинина дигидрохлорида. Склянку тарируют, взвешивают 21,7 г персикового масла и последовательно отмеривают в нее спирт и эфир для наркоза. Склянку немедленно закупоривают и жидкость осторожно перемешивают до получения прозрачного желтоватого раствора. При выполнении работы надо следить, чтобы поблизости не было огня, раскаленной плитки и т. п.

№ 57. Rp.: *Iodi* 1,0
Vasellini 5,0
Sp. aethylici 95% 5 мл
Chloroformii 10,0
MDS. Смазывание

В сухую склянку из бурого стекла помещают кристаллический йод. Склянку тарируют и взвешивают в нее расплавленный вазелин (не подогревать!), не обращая внимания на его застывание в склянке. Затем прибавляют хлороформ и, закупорив склянку, растворяют в нем йод и вазелин. К полученному раствору прибавляют спирт.

В аптечной практике часто встречается аналогичная, весьма неудобная для применения пропись, содержащая вместо вазелина парафин. Последний требует плавления лекарства перед его применением, что ведет к большим потерям хлороформа. При замене парафина вазелином лекарство становится более удобным и не нуждается в подогревании.

Приготовляя растворы на нелетучих растворителях, учитывают некоторые важные обстоятельства. Глицерин, жидкий парафин и жирные масла обладают значительной вязкостью. Диффузия и растворение в этих средах происходят медленно. При изготовлении растворов с указанными растворителями во избежание значительных потерь времени приходится подогревать жидкость.

Значительная вязкость растворов с перечисленными растворителями влечет за собой большие потери жидкостей при различных переливаниях и процеживаниях, поэтому растворы готовят непосредственно в отпускных склянках. Процеживают растворы только сквозь марлю и лишь в самых крайних случаях.

Растворы на жидком парафине и жирных маслах должны приготовляться только в сухой посуде, так как эти растворители не смешиваются даже с небольшими количествами воды.

№ 58. Rp.: *Natrii tetraboratis* 2,5
Glycerini ad 15,0
MDS. Смазывание

№ 59. Rp.: *Tannini* 1,0
Glycerini 10,0
MDS. Для смазываний

№ 60. Rp.: *Acidi borici* 3,0
Glycerini 10,0
MDS. Смазывание

№ 61. Rp.: *Iodi* 0,1
Kalii iodidi 0,2
Glycerini 10,0
MDS. Раствор Люголя на глицерине

Растворы по приведенным рецептам готовят одинаково. Лекарственные препараты помещают в сухие склянки с заранее пригнанными пробками. Склянки тарируют и взвешивают в них глицерин. Закупоренные склянки помещают в водяную баню с температурой 50—60°C, и жидкость время от времени взбалтывают до растворения вещества.

Таниновые растворы довольно темной буровой окраски вследствие ассоциации молекул танина.

Глицериновые растворы борной кислоты и натрия тетрабората отличаются резко кислой реакцией в результате образования глицеринборной кислоты.

Глицериновые растворы йода иногда готовят путем предварительного растворения йода и калия йодида в нескольких каплях воды (2—3). При указанном выше способе в этом нет необходимости.

Глицериновые растворы ихтиола и густых экстрактов удобнее всего готовить смешением ингредиентов в фарфоровой чашке (не в ступке!) при помощи небольшого пестика.

№ 62. Rp.: Mentholi 0,15
Ol. Vaselinei 15,0
MDS. Смазывание

В сухую отпусчную склянку отвешивают 15 г вазелинового масла, слегка подогревают на водяной бане и растворяют в нем 0,15 г ментола. Склянку оформляют к отпуску.

№ 63. Rp.: Phenoli 0,5
Ol. Helianthi ad 10,0
MDS. Смазывание

№ 64. Rp.: Camphorae 1,0
Ol. Persicorum 10,0
MDS. Ушные капли

Растворяемые препараты помещают в сухие склянки и тарируют последние. После взвешивания масел склянки закупоривают пробками и помещают в водяную баню при 40—50°C до растворения лекарственных препаратов. Прозрачные растворы взбалтывают. Не следует прибегать к более высоким температурам, так как растворяемые вещества сильно летучи.

При изготовлении лекарства по рецепту № 63 нужно помнить, что фенол имеется в аптеках в виде двух препаратов — кристаллического и разжиженного. Разжиженный фенол содержит воду (9,09%) и поэтому нерастворим в жирах. Он пригоден только для получения водных, глицериновых и спиртовых растворов и в этих случаях берется в количествах, превышающих назначенное в рецепте на 10%. Для получения масляных растворов пригоден лишь безводный (кристаллический) фенол. Он обладает навязчивым запахом, поэтому при взвешивании его чашку ручных весов нужно защищать кружком из целлофана или пергамента.

Фенол нельзя трогать руками! Он вызывает трудно заживающие ожоги. В случае необходимости нужно пользоваться пинцетом, который немедленно моют и насухо вытирают. При приготовлении сколько-нибудь значительных количеств раствора фенол удобнее всего взвешивать в расплавленном виде на тарирных весах. Нельзя отпускать смеси фенола с жидким парафином. Фенол растворяется в нем очень плохо.

Нерастворимый фенол, выделяющийся в виде осадка, может быть причиной серьезных ожогов, особенно опасных в наружном слуховом проходе.

РАСТВОРЫ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Высокомолекулярные вещества обладают большим (не ниже 10 000—15 000) молекулярным весом и весьма крупными размерами молекул. У линейных (цепных) молекул высокомолекулярных соединений, имеющих поперечник в несколько десятых нанометра¹, длина достигает нескольких сотен нанометров.

К числу высокомолекулярных соединений принадлежат белки, ферменты, целлюлоза и ее эфиры, крахмал, декстрины, пектины, камеди, растительные слизи и другие высокомолекулярные углеводы, многие естественные смолы и т. п.

В настоящее время растворы высокомолекулярных соединений рассматриваются как разновидность истинных растворов. Как и другие истинные растворы, растворы высокомолекулярных соединений являются гомогенными (однофазными) молекулярно- или ионнодисперсными системами. Элементарными структурными единицами в этих системах являются гигантские молекулы — макромолекулы высокомолекулярных соединений или их ионы. Степень дисперсности в растворах высокомолекулярных соединений имеет порядок 10^6 — 10^7 см⁻¹.

Растворы высокомолекулярных соединений обычно получают путем постепенного неограниченного набухания исходного вещества в подходящем растворителе.

Набухание — самопроизвольный процесс, характеризующийся постепенным поглощением больших количеств растворителя и одновременным значительным увеличением (до 10—15-кратного) объема набухающего тела.

При приготовлении растворов из многих порошкообразных высокомолекулярных соединений, обладающих способностью значительно набухать в данном растворителе, часто приходится считаться с тем, что при неудачном смешении с растворителем набухающее высокомолекулярное вещество, имеющее вид порошка, образует комки, плохо взаимодействующие с жидкостью и в лучшем случае лишь чрезвычайно медленно переходящие в раствор.

Для предупреждения комкования необходима правильная методика смешения порошкообразного материала с растворителем. Если процесс набухания происходит не слишком быстро, то порошкообразное вещество непрерывно перемешивают с постепенно прибавляемой жидкостью в ступке или осторожно (не слишком быстро) высыпая на поверхность жидко-

¹ Нанометр (нм) = 0,001 микрометра (мкм).

сти с таким расчетом, чтобы воздух мог свободно выйти через еще несмоченные участки порошкообразной массы. Если процесс набухания происходит короткое время, то выгоднее воспользоваться другим приемом — смочить растворяемый материал растворителем, чтобы таким образом вытеснить жидкостью воздух, находящийся в порошкообразном материале.

Вязкость растворов высокомолекулярных соединений изменяется в весьма широких пределах в зависимости от концентрации температуры, наличия примесей, а также внешних механических воздействий (взбалтывание, перемешивание). По характеру вязкости даже относительно малоконцентрированные растворы высокомолекулярных соединений должны быть отнесены к числу структурированных систем. Длинные нитевидные молекулы, связанные с растворителем и перепутанные друг с другом, образуя сложную сетку, являются причиной аномально высокой вязкости растворов. Повышение температуры, увеличивающее подвижность макромолекул, уменьшающее степень связи их с растворителем и уменьшающее вязкость растворителя, несколько снижает вязкость растворов высокомолекулярных соединений. Механические воздействия приводят к обратимому явлению тиксотропии, т. е. к разрушению структурных сеток, вызывающему временное, подчас значительное уменьшение вязкости системы.

Вследствие значительной вязкости растворов высокомолекулярных соединений процеживание их возможно лишь сквозь крупнопетлистые сетки — марлю, марлю с ватой, ткани, сита. Фильтрация возможна лишь для малоконцентрированных и обычно нагретых растворов или при применении давления.

Прибавление к растворам высокомолекулярных соединений других ингредиентов, растворимых в том же растворителе, может приводить к десольватации растворенного высокомолекулярного вещества и вследствие этого к выделению его в осадок (высаливание). Иногда в роли «высаливающего» вещества оказываются не только соли, но и неионизированные вещества, например, спирт, ацетон и т. п. Высаливающее действие осадителей высокомолекулярных соединений обычно является следствием их собственной сольватации за счет макромолекул. Растворитель, затраченный на сольватацию осаждающего вещества, теряет способность участвовать в растворении первоначально растворенного вещества.

При изготовлении сложных растворов, содержащих одновременно высокомолекулярные соединения и вещества, которые обладают высаливающим действием, целесообразно делить растворитель на две части и использовать одну из них для растворения высокомолекулярного соединения, другую — для веществ, оказывающих высаливающее действие. Оба полученных раствора смешивают друг с другом. Если концентрация высаливающих ингредиентов не очень велика, можно растворять вы-

сокомолекулярное соединение (обязательно в первую очередь) в чистом растворителе, а затем в полученном растворе растворять вещества с высаливающим действием. При обратном порядке работы, а также при растворении высокомолекулярного вещества в растворе высаливающих соединений растворение, как правило, сильно затруднено.

Растворы камедей. Камеди — гидрофильные растительные вещества, образующиеся при ранениях или инфекционных поражениях некоторых растений. Большинство камедей хорошо растворимо в воде с образованием вязких и клейких растворов, обладающих высокой эмульгирующей способностью. Камеди нерастворимы в спирте.

По химическому составу камеди — сложное соединение, имеющее характер нейтральных солей (Ca, Mg, K) своеобразных высокомолекулярных кислот, весьма близких к полисахаридам. Мономерными структурными единицами, участвующими в образовании камедей, являются гексозы (обязательно d-галактоза), пентозы (обязательно l-арабиноза), метилпентозы (рамноза, фруктоза) и уроновые кислоты (d-галактуроновая у всех камедей, кроме трагаканта).

Природные камеди содержат различные трудно удаляемые примеси.

Слизь аравийской камеди (*Mucilago Gummi arabici*). Водный раствор аравийской камеди (1:2). Отборные, т. е. светлые, просвечивающие, свободные от видимых посторонних включений куски камеди взвешивают, быстро ополаскивают водой и помещают в кусок марли, завязанный в виде мешочка. Последний подвешивают в воде непосредственно под ее поверхность и с таким расчетом, чтобы он находился на расстоянии нескольких сантиметров от дна сосуда. К концу вторых суток камедь растворяется, образуя на дне сосуда слой тяжелоцентрированного клейкого раствора. Вынув марлю, жидкость перемешивают. Если раствор недостаточно прозрачен, процеживают сквозь холст.

Раствор аравийской камеди прозрачен, имеет желтоватую окраску, дает слабокислую реакцию на лакмус, без запаха. Аравийская камедь содержит оксидазу и пероксидазу, вызывающие окисление разнообразных ароматических оксисоединений. В тепле растворы аравийской камеди легко становятся добычей дрожжей, плесеней и бактерий. Стерилизованная слизь не содержит активных оксидаз и в герметической упаковке хорошо сохраняется.

При необходимости быстрого приготовления растворов гуммиарабика их получают растиранием в ступке порошка камеди с постепенно прибавляемой водой. Аналогичным образом готовят растворы абрикосовой камеди.

Растворы экстрактов. Экстрактами называются стуженные вытяжки из растительных материалов, имеющие вид

вязких трудно текущих липких масс (густые экстракты), губчатых хрупких комков или порошков темного цвета (сухие экстракты). Состав экстрактов сложен и, как правило, включает комплекс разнообразных экстрактивных веществ. Кроме тех или иных действующих веществ, экстракты обычно содержат сахара, соли, декстрины. Большинство экстрактов растворимо в воде с образованием темноокрашенных и в зависимости от очистки прозрачных или мутноватых растворов.

Водные растворы большинства экстрактов, особенно в летнее время, легко поражаются микроорганизмами, главным образом плесенью и дрожжами. Растворы экстрактов, консервированные спиртом и другими антисептиками, с течением времени мутнеют и обычно выделяют значительные осадки недостаточного изученного состава.

Растворение густых и сухих экстрактов целесообразнее всего производить в ступке или фарфоровой чашке, постепенно прибавляя воду и непрерывно помешивая пестиком. При приготовлении этих растворов в подставках растворение, как правило, сильно задерживается вследствие образования на дне сосуда концентрированных очень вязких и трудно диффундирующих растворов, а также часто наблюдаемого комкования порошкообразных препаратов.

Ядовитые экстракты (белены, белладонны, скополии, опия, чилибухи) вводят в состав жидких лекарств в виде запасных концентрированных растворов (1:2), консервированных спиртом и содержащих глицерин, задерживающий высыхание жидкости и стабилизирующий раствор.

При наличии двух форм одноименного экстракта — сухой и густой — и при отсутствии в рецепте точного указания на одну из них всегда подразумевается густой экстракт.

№ 65. Rp.: Ammonii chloridi
Natrii hydrocarbonatis āā 2,0
Extracti Glycyrrhizae 5,0
Aq. destill. 180 мл
MDS. По столовой ложке 3 раза в день

Густой экстракт солодки взвешивают на небольшой кружок из пергамента или целлофана и вместе с ним помещают в ступку. Воду отмеривают в подставку и понемногу при помешивании пестиком прибавляют (около 50 мл) к экстракту. Полученный раствор процеживают сквозь вату в отпусчную склянку. Ступку и пергаментный или целлофановый кружок двукратно споласкивают той же водой. Промывную воду сливают через тот же ватный фильтр в склянку с раствором экстракта. В остатке воды растворяют соли, и раствор процеживают в ту же склянку. Под конец небольшим количеством полученной микстуры ополаскивают подставку и жидкость через тот же фильтр возвращают в отпусчную склянку.

№ 66. Rp.: Aethylmorphini hydrochloridi 0,2
Sol. Calcii chloridi 10% — 200 мл
Extr. Belladonnae spissi 0,15
MDS. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Если исходить из сухого экстракта красавки, то двойное его количество растирают в ступке с водой до полного растворения и примешивают к заранее приготовленной солевой части микстуры, многократно обмывая ступку. Очень удобно применение в этом случае раствора экстракта красавки 1:2 (Extractae Belladonnae solutum), приготовленного в запас, которого добавляют к раствору солей в двойном количестве по сравнению с прописным (ГФХ, статья № 253).

Растворы пепсина. Пепсин — однокомпонентный протеолитический фермент желудочного сока — может быть получен в виде белковых кристаллов, обладающих весьма высокой каталитической активностью. Пепсин является альбумином, имеет глобулярные молекулы и растворим в воде. Пепсин свертывается при нагревании, осаждается крепким спиртом, солями тяжелых металлов, дубильными веществами. Концентрированные кислоты и щелочи разрушают пепсин. Фильтровальная бумага адсорбирует значительные количества пепсина. Свет способствует инактивации фермента.

Медицинский пепсин представляет собой стандартизованную смесь собственно пепсина, получаемого из слизистой оболочки желудков свиней, со свекловичным или молочным сахаром. Доброкачественный пепсин легко растворяется в воде, образуя бесцветные опалесцирующие растворы слабокислой реакции.

Протеолитическую активность пепсин обнаруживает только в кислой и особенно в солянокислой среде. Оптимуму активности пепсина соответствует среда, имеющая pH 1,8—2,0. Соляная кислота не только активизирует, но и стабилизирует пепсин. В неподкисленных растворах он быстро разрушается. По указанным причинам пепсин назначают, как правило, в растворах, подкисленных соляной кислотой.

№ 67. Rp.: Persini 2,0
Sol. Acidi hydrochlorici ex 5,0 200 мл
MDS. По 1 столовой ложке 3 раза в день

В подставку отмеривают 195 мл дистиллированной воды и 5 мл разведенной соляной кислоты. Обе жидкости смешивают и в полученный раствор всыпают 2 г пепсина. Готовый раствор процеживают сквозь рыхлый ватный фильтр лучше в склянку из оранжевого стекла. Этикетка «Хранить в прохладном месте».

Растворы желатина. Желатин — смесь белковых веществ, получаемая путем осторожного гидролиза коллагена и оссеина, находящихся в составе кожи, сухожилий, костей. Желатин относится к числу фибриллярных или волокнистых белков, имеющих макромолекулы в виде вытянутых нитей. Между

сближенными сегментами фибрилл легко образуются «сшивающие» водородные мостики, превращающие макромолекулы в единую непрерывную сетку. Благодаря сшиванию макромолекул желатин при действии воды и при комнатной температуре (ниже 22 °С) ведет себя как нерастворимый ограниченно набухающий студень. Набухание сухого желатина сопровождается значительным поглощением воды, причем первоначальный объем вещества увеличивается до 14-кратного.

При повышении температуры сшивающие связи в узлах молекулярной сетки желатинового студня разрываются, упругий желатиновый студень плавится и превращается в раствор. Теплый желатиновый раствор неограниченно смешивается с водой и глицерином. При понижении температуры желатиновые растворы постепенно теряют текучесть и в конце концов застудневают, если только их концентрация не оказывается слишком низкой (ниже 0,7—0,9%). Плавление и застудневание желатинового студня можно повторять неограниченное число раз.

В фармацевтической практике приготовление желатиновых растворов часто встречается при получении глицерин-желатиновых мазей, суппозиториев, а также инъекционных кровоостанавливающих препаратов и желатиновых капсул.

№ 68. Rp.: Gelatinae 2,0
Aq. destill. 4 мл
Glycerini 10,0
MDS. Для образования пленки на коже

Листовой желатин изрезают ножницами на не очень мелкие кусочки (зернистый желатин медицинский не подвергают измельчению) и в фарфоровой чашке обливают водой комнатной температуры. Через 10—15 мин к разбухшему желатину прибавляют глицерин и чашку переносят на водяную баню. После растворения желатина жидкость дополняют до первоначальной массы водой и перемешивают. В случае необходимости теплую жидкость процеживают сквозь марлю. При охлаждении раствор застывает в упругий прозрачный бесцветный или слегка желтоватый студень. При использовании низкосортного пищевого желатина, имеющего вид светло-бурых кусочков, перемешанных с порошком, необходимо помнить, что для этого препарата характерно медленное набухание (30—45 мин).

Крахмальный клейстер. Как известно, нативный крахмал состоит из зерен. Крахмальные зерна представляют собой сферокристаллы — сферические скопления тончайших игольчатых кристаллов, ветвящихся из центра наружу. С этой особенностью строения крахмальных зерен связаны их пористость, гигроскопичность и способность впитывать различные жидкости. В воде на холоде крахмал нерастворим и лишь слегка набухает, поглощая 35—40% воды. Подсчет показывает, что каждая гидроксильная группа крахмала связывает при на-

бухании одну молекулу воды. В горячей воде (50—60 °С) набухание крахмала резко усиливается. Степень набухания зависит от температуры и при 80 °С достигает 25—30% первоначального объема, причем образуется эластичный студень, а небольшая часть крахмала переходит в раствор. Это явление называется клейстеризацией. Температура клейстеризации у различных крахмалов лежит в интервале 62—72 °С. В начальных стадиях клейстеризации крахмальные зерна остаются нерастворимыми. Они разрушаются лишь при температуре выше 80 °С.

По химическому составу крахмал представляет собой неоднородное вещество. Он является смесью нескольких полисахаридов. В нем содержится 10—20% амилозы, состоящей из жестких цепеобразных макромолекул (молекулярный вес 10 000—60 000) и растворимой в горячей воде. Основная часть крахмала — амилопектин (молекулярный вес свыше 1 000 000) состоит из сильно разветвленных макромолекул. В горячей воде амилопектин не растворяется, но сильно набухает, образуя очень вязкие, слизистые опалесцирующие механически непрочные студни.

Растворы амилозы очень неустойчивы и вскоре выделяют нерастворимый осадок. Это явление называется ретроградацией. Причиной ретроградации растворов амилозы является образование поперечных «сшивающих» связей между молекулами амилозы, что приводит к укреплению макромолекул и «кристаллизации» амилозы. При изготовлении клейстера из природного крахмала амилопектин препятствует ретроградации амилозы.

При неосторожной обработке горячей водой крахмал чрезвычайно легко подвергается комкованию, которое, как правило, приводит к необходимости приготовления клейстера заново. Крахмальный клейстер является питательной средой для микроорганизмов, быстро подвергается брожению, прокисает и плесневеет. Стандартный крахмальный клейстер содержит 2% крахмала и носит название *Mucilago s. Decoctum Amyli*.

№ 69. Rp.: Chlorali hydrati 5,0
Mucilaginis Amyli 200 мл
MDS. 1 столовую ложку на ночь

Под названием *Amylum* фармакопея (ГФХ) подразумевает различные виды крахмала: пшеничный, картофельный, маисовый. По свойствам клейстера крахмалы неравноценны. Для медицинских целей наиболее целесообразно использовать клейстер из пшеничного крахмала.

4 г пшеничного крахмала растирают в небольшой ступке или фарфоровой чашке с 16 мл холодной воды (1:4). Полученную суспензию вливают в 180 мл (1:45) кипящей воды в кастрюле или колбе. Смесь нагревают до кипения и оставляют

для охлаждения. Кипятить жидкость более продолжительное время не следует во избежание гидролиза крахмала. Для приготовления клейстера из картофельного крахмала необходимо 1—2-минутное кипячение. В противном случае значительное количество крахмальных зерен остается неразрушенным и быстро выделяется в осадок. Полуостывший клейстер переносят в подставку и доводят водой до 200 мл. В совершенно остывшей жидкости растворяют хлоралгидрат и микстуру процеживают в отпускную склянку сквозь марлю.

При растворении хлоралгидрата нужно иметь в виду, что он летуч при нагревании. Кроме того, горячая вода вызывает разрушение хлоралгидрата, сопровождаемое отщеплением хлористого водорода. Растворение хлоралгидрата должно производиться только в холодных растворителях. Растворы хлоралгидрата светочувствительны и должны отпускаться в склянках оранжевого стекла.

КОЛЛОИДНЫЕ РАСТВОРЫ

Коллоидными растворами называются гетерогенные дисперсные системы, в которых частицы «растворенного» вещества обладают ультрамикроскопической (коллоидной) степенью дробления. Поперечник частиц дисперсной фазы в этих системах лежит в пределах 1—100 нм.

Даже иммерсионные микроскопы (разрешающая способность 0,2 нм) не всегда дают возможность визуально обнаружить частицы дисперсной фазы в коллоидных растворах. В то же время поперечник частиц в золях уже настолько велик (больше $\frac{1}{2}$ световой волны), что свет не может свободно проходить через них и подвергается большему или меньшему рассеянию. Благодаря светорассеянию золи характеризуются феноменом Тиндала и всегда, особенно в отраженном свете, кажутся опалесцирующими, мутноватыми или просто мутными.

В отличие от истинных растворов золи обладают очень малым осмотическим давлением, что является следствием большой относительной массы частиц.

С фармацевтической точки зрения наиболее важным свойством коллоидных растворов является высокая степень их лабильности. Под влиянием часто ничтожных причин, например прибавления незначительного количества электролитов, нагревания, механической обработки, света, повышения температуры, а иногда самопроизвольно без каких-либо видимых причин коллоидные растворы подвергаются разрушению — коагуляции. При коагуляции частицы растворенного вещества укрупняются, золь сильно мутнеет, превращается в суспензию и спустя короткое время выделяет осадок — коагулят. Иногда при коагуляции жидкие золи застывают, превращаясь в прозрачные, более или менее прочные студни — гели. Даже при самом береж-

ном хранении золи имеют ограниченный срок существования, с течением времени подвергаются старению и в конце концов коагулируют или желатинируются.

Как известно, устойчивость коллоидных растворов является следствием взаимодействия трех факторов: сил поверхностной энергии, заряда частиц и степени их лиофильности.

Высокая лабильность и сложность приготовления лиофобных коллоидных растворов чрезвычайно ограничивают возможности их применения в качестве лекарств. В настоящее время практическое применение находят лишь некоторые препараты защищенных коллоидов, обладающих обратимостью и спонтанностью растворения и относительной (как правило, невысокой) устойчивостью, и некоторые коллоидные электролиты.

Растворы защищенных коллоидов. Защищенные коллоиды являются комбинированными препаратами, состоящими из малоустойчивого (собственно коллоидного) компонентов, например серебра в коллоидном раздроблении, и сильно лиофильного высокомолекулярного вещества, обуславливающего растворимость и устойчивость всей системы в целом. Связь между лиофобным и лиофильным компонентами препарата достигается обычно за счет адсорбции одного вещества другим. При глобулярной форме макромолекул высокомолекулярного соединения лиофобная частица часто покрывается (сплошь или локально) оболочкой из лиофильных макромолекул и таким образом лиофилизуется сама. При фибриллярной (нитевидной) форме макромолекул высокомолекулярного соединения последние адсорбируют одну или несколько лиофобных частиц. Иногда в построении частицы защищенного коллоида принимает участие несколько нитевидных макромолекул высокомолекулярного соединения, связанных несколькими лиофобными частицами в агрегаты, имеющие форму растрепанных пучков или клубков большого размера.

Защитная (высокомолекулярная) часть защищенного коллоида обычно обладает способностью электролитической диссоциации и обуславливает определенную, часто значительную величину дзета-потенциала сложной частицы. Типичными представителями защищенных коллоидов являются протаргол, коллоргол, ихтиол.

Растворение защищенных коллоидов. Фармацевтические препараты защищенных коллоидов, находящие практическое применение в качестве лекарственных препаратов, характеризуются различным агрегатным состоянием и различной легкостью растворения. Растворимость этих препаратов, как и высокомолекулярных веществ, является неограниченной. Сухие препараты характеризуются способностью неограниченного набухания и при достаточном количестве растворителя самопроизвольно превращаются в жидкие растворы. Жидкие препараты, обычно являющиеся концентрированными растворами, лег-

ко смешиваются с подходящим растворителем при размешивании или при действии энтропийного фактора.

Порошкообразные препараты защищенных коллоидов требуют правильной методики растворения и при неправильной работе часто подвергаются резко выраженному комкованию, сильно задерживающему растворение или заставляющему расходовать новую порцию препарата взамен испорченной.

Быстрое растворение порошкообразных защищенных коллоидов часто достигается при осторожном рассыпании порошка на достаточно большую поверхность растворителя, налитого в широкий сосуд, например в фарфоровую чашку. В ряде случаев, особенно при приготовлении растворов с весьма значительной концентрацией, более целесообразен другой прием. Порошкообразный препарат растирают в ступке или небольшой фарфоровой чашке с несколькими каплями жидкости, смачивающей препарат, но не обладающей способностью растворять его или же растворяющей его с большим трудом. Вспомогательная жидкость должна обладать способностью легко растворяться в основном растворителе. При растирании исходного препарата со вспомогательной жидкостью из порошка удаляется воздух и таким образом устраняется причина возможного комкования вещества. При последующем прибавлении растворителя смоченный препарат быстро и без затруднений переходит в раствор, который может иметь весьма высокую концентрацию. В качестве вспомогательных жидкостей при изготовлении водных растворов из порошкообразных защищенных коллоидов часто используются этиловый спирт, этиленгликоль, глицерин.

Фильтрование коллоидных растворов. Вследствие большой разницы в размерах поперечника частиц в коллоидных растворах (1—100 нм) и пор обычных фильтров (20—120 нм) при поверхностном исследовании можно сделать вывод, что фильтрование золей является вполне допустимым.

Однако дело осложняется тем, что фильтровальная бумага и ряд других фильтровальных материалов при смачивании водой приобретают поверхностный отрицательный заряд. По этой причине коллоиды катионного типа, т. е. несущие на поверхности гранул положительный заряд, при фильтровании сквозь фильтровальную бумагу коагулируют и отлагаются на ней, что может вести к весьма значительным потерям дисперсной фазы. Коллоиды анионного типа, несущие на гранулах отрицательный заряд, подвергается меньшим опасностям и принципиально могут считаться фильтруемыми. Все же в ряде случаев приходится считаться с тем, что зольные компоненты фильтровальной бумаги, особенно Fe^{3+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} , могут вызывать коагуляцию анионных коллоидов и в большей или меньшей степени обуславливать их задержку на бумаге. По-видимому, именно с этой причиной связаны существенные потери

при фильтровании у таких отрицательных коллоидов, как протаргол или колларгол. Беззольная бумага и стеклянные фильтры свободны от последнего недостатка.

В большинстве случаев проблема фильтрования золей не является острой. На практике ограничиваются процеживанием коллоидных растворов сквозь вату или даже многослойные фильтры из марли. В некоторых случаях, например при изготовлении растворов для внутривенных инъекций, проблема фильтрования золей становится весьма актуальной. Из коллоидной химии известно, что в коллоидных системах непрерывно, хотя и с весьма разной скоростью, идут процессы аутокоагуляции. Большинство золей являются полидисперсными системами и наряду с коллоидно-дисперсными содержат частицы, имеющие микроскопические и притом весьма значительные размеры поперечника. Такие частицы при внутрисосудистых вливаниях представляют большую опасность и могут приводить к эмболии (закупорке) мелких кровеносных сосудов в жизненно важных участках организма. При неблагоприятном стечении обстоятельств попадание крупных нерастворимых частиц внутрь сосудов может привести к смерти больного. Фильтрование инъекционных растворов коллоидов является обязательным мероприятием, несмотря на возможность потерь дисперсной фазы. Здесь в полном смысле слова приходится выбирать из двух зол меньшее. Выше уже упоминалось, что в указанных случаях наиболее целесообразно применять стеклянные фильтры № 4—5 или фильтры из беззольной бумаги. Нужно учитывать, что стеклянные фильтры в водных средах приобретают заметный дзета-потенциал и электризуются отрицательно.

№ 70. Rp.: Sol. Protargoli 1% 30 мл
Sol. Adrenalini hydrochloridi gitt. X.
MDS. По 2 капли в каждую ноздрю 3 раза в день

Протаргол представляет собой коллоидную окись серебра, защищенную щелочным (натриевым) альбуминатом. Препарат содержит около 8% серебра; 90% протаргола составляет защитный коллоид. При растворении в воде протаргол образует щелочные отрицательно заряженные золи, обладающие довольно значительной устойчивостью и содержащие небольшое количество частиц, имеющих микроскопические размеры и являющихся продуктами частичной коагуляции коллоида. Со временем вследствие постепенного старения количество суспендированных частиц увеличивается, а фармакологическая активность раствора падает. По указанной причине раствор протаргола не следует готовить в запас!

При действии света окись серебра в протарголе разрушается, превращаясь в металлическое серебро, поэтому на свету растворы протаргола быстро темнеют.

Соли цинка, меди, свинца, серебра, ртути, железа, алюминия, превращающие щелочные альбуминаты в нерастворимые продукты (альбуминаты металлов), образуют в растворах протаргола нерастворимые осадки. Соли алкалоидов и органических оснований разрушаются щелочными растворами протаргола с выделением свободных оснований. Благодаря наличию окиси серебра протаргол является окислителем.

Для приготовления лекарства по указанному выше рецепту в фарфоровую чашку отмеривают 30 мл дистиллированной воды и на поверхность жидкости осторожно рассыпают протаргол. Спустя короткое время препарат растворяется, образуя довольно темный желтовато-бурый раствор. Во избежание комкования протаргола не следует взбалтывать или чем-нибудь помешивать жидкость до растворения протаргола. Полученный раствор процеживают сквозь небольшой ватный фильтр, смоченный водой. К фильтрату прибавляют 10 капель раствора адrenalина гидрохлорида 1 : 1000.

№ 71. Rp.: Sol. Collargoli 0,2% 100 мл
DS. Для промывания ран

Колларгол представляет собой препарат коллоидного серебра, защищенного продуктами щелочного гидролиза белка. Не менее 70% препарата приходится на серебро, остальное — на защитный коллоид — натриевые соли лизальбиновой и протальбиновой кислот.

При обработке водой колларгол набухает и растворяется, образуя темные, дающие щелочную реакцию на лакмус, отрицательно заряженные золи, быстро подвергающиеся старению. Необходимо иметь в виду, что растворы колларгола недопустимо готовить в запас на сколько-нибудь продолжительное время.

Золи колларгола легко коагулируют при действии кислот и солей тяжелых металлов, замещающих натрий в защитной части коллоида соответственно на водородный или металлические катионы. Щелочи стабилизируют колларголовые золи.

Приготовление растворов из колларгола не отличается какими-либо затруднениями, если препарат вполне доброкачествен. Помещенный в воду колларгол быстро пептизируется, образуя темно-бурый золь, обладающий в отраженном свете сильно выраженной опалесценцией. Иногда для ускорения пептизации колларгол подвергают растиранию в ступке до растворения или в присутствии растворителя. При наличии хорошего препарата в этом нет необходимости.

Препараты колларгола, подвергшиеся во время хранения действию кислых паров и потерявшие присущий колларголу металлический блеск, пептизируются в воде плохо и обычно не полностью, образуя мутные золи — по существу суспензии. Растирание в ступке создает в этих условиях видимость рас-

творения, однако «растворы» получаются недоброкачественными и при стоянии коагулированная часть препарата выделяется в осадок.

Иногда, если разрушение препарата зашло не слишком далеко, такие неполноценные золи колларгола удается исправить добавлением нескольких капель 0,1 н. раствора едкого натра, регенерирующего защитную часть коллоида. Дозировка щелочи в этом случае не должна превышать 10 капель 0,1 н. раствора едкого натра на 100 мл колларголового золя. Для получения максимального эффекта щелочь целесообразно использовать в самом начале работы для смачивания колларгола до прибавления воды. Растворы колларгола, исправленные подщелачиванием, не следует применять для инъекций.

Готовый раствор процеживают в отпусчную склянку сквозь вату. В особо ответственных случаях колларголовые золи фильтруют через небольшой фильтр из обеззоленной бумаги или, что более целесообразно, через стеклянный фильтр.

№ 72. Rp.: Sol. Ichtyoli 5% 200 мл
DS. Для компрессов

Ихтиол представляет собой приблизительно 50—55% водный раствор (защищенный золь) тиофеновых масел, пептизированных (солюбилизированных) в растворе аммонийных солей сульфотиофеновых и сульфоалкиловых кислот. Раствор весьма устойчив, но при хранении постепенно теряет воду и летучие тиофеновые соединения вследствие испарения.

В фарфоровую чашку взвешивают 10 г ихтиола и при помощи пестика растворяют его в небольшом количестве воды, постепенно примешивая остальную воду. Раствор процеживают через вату в отпусчную склянку.

Коллоидные электролиты (полуколлоиды). Коллоидные электролиты представляют собой комплексы ассоциированных молекул, имеющих небольшое количество (часто 1—2) ионогенных групп. В растворах коллоидные электролиты характеризуются наличием ассоционного равновесия между продуктами ассоциации (мицеллы), имеющими ультрамикроскопические размеры, и индивидуальными молекулами или ионами, дающие истинные растворы.

Ассоциация молекул в водных растворах коллоидных электролитов происходит благодаря действию межмолекулярных сил взаимодействия между углеводородными цепями молекул или ионов электролита. Атракция углеводородных цепей молекул приводит к образованию сферических (глобулярных) или пластинчатых (пленочных) агрегатов, подобных округлым или сплюснутым углеводородным каплям, покрытым взаимоотталкивающими полярными ионогенными группами, обращенными к наружи в среды растворителя и несущими одинаковый по знаку заряд. Мицеллярный вес образующихся комплексов до-

стигает 12 000—22 000, а количество индивидуальных молекул-мономеров — нескольких десятков.

Размеры ассоциатов определяются силами электростатического отталкивания между сближенными ионогенными группами, концентрацией раствора, величиной pH, температурой и присутствием электролитов.

Мицеллообразование в растворах коллоидных электролитов приводит к возможности высаливания, коагуляции и студнеобразования при действии солей, а также при изменениях pH, что изменяет активность ионогенных групп.

Неполярные ядра мицелл коллоидных электролитов, имеющих пластинчатую форму, обладают способностью поглощения (абсорбция) углеводов и других малополярных соединений, что вызывает явления солюбилизации, т. е. повышенной растворимости углеводов, фенольных и других малополярных соединений в водных растворах коллоидных электролитов. Солюбилизация фенолов в растворах жировых мыл широко используется в фармацевтической практике для приготовления разнообразных мыльно-крезольных препаратов. Весьма перспективной является солюбилизация многих обычно нерастворимых лекарственных препаратов при помощи разнообразных твинов и других солюбилизаторов.

К числу коллоидных электролитов принадлежат мыла и синтетические детергенты, дубители, красители (например, анилиновые). Твины и многие основания алкалоидов в водных растворах являются типичными коллоидными электролитами.

Многие коллоидные электролиты являются легко и спонтанно растворимыми веществами. У некоторых из них при растворении резко выражена стадия набухания (мыла, дубители). Большинство коллоидных электролитов являются соединениями с резко выраженной поверхностной активностью, легко адсорбируются на многих неполярных поверхностях и гидролизуют их.

Глава XI

СУСПЕНЗИИ (SUSPENSIONES)

Суспензиями называются гетерогенные системы, в которых дисперсная (взвешенная) фаза твердая, а дисперсионная среда жидкая. Другими словами, лекарственные суспензии представляют собой взвеси порошков лекарственных веществ в жидкостях — водных или маслянистых. Для образования суспензии необходимо, чтобы порошкообразное вещество было нерастворимо в водной или масляной дисперсной среде.

В фармацевтической практике суспензии встречаются среди лекарств как для внутреннего и наружного применения, так

и для инъекций. Взвешенные частицы часто являются компонентами примочек, микстур, спринцеваний, полосканий, капель, линиментов и т. п.

Пастообразные суспензии с вязкой дисперсионной средой (например, с вазелином) широко применяются в качестве мазей.

Суспензия, введенная больному в виде инъекций, увеличивает период терапевтического действия лекарственного вещества.

С точки зрения эффективности действия суспензии занимают промежуточное положение между растворами и тонкими порошками. Чем меньше размер дисперсной фазы в суспензии, тем при прочих равных условиях более выражено ее терапевтическое действие.

Вопрос о приготовлении лекарственных суспензий возникает в следующих случаях:

1. При назначении в составе жидкого лекарства какого-либо твердого лекарственного вещества, нерастворимого в данной жидкой среде.

2. При назначении в составе жидкого лекарства твердых лекарственных веществ в количествах, превышающих предел их растворимости в данном растворителе.

3. При одновременном назначении в составе жидкого лекарства двух или большего числа растворимых препаратов, образующих в результате химического взаимодействия нерастворимый (взвешенный) осадок.

4. В случае разбавления растворов лекарственных веществ растворителями иной природы, в результате чего выпадает нерастворимый осадок (например, при разбавлении спиртовых растворов водой или водных — спиртом).

У суспензий, как и у других лекарств, есть свои положительные и отрицательные стороны. К последним относится возможность гидролитического разложения лекарственного вещества при хранении суспензии в результате длительного взаимодействия с дисперсионной (главным образом водной) средой. Положительными сторонами являются удобство приема суспензии, возможность исправления вкуса и запаха (корригирование), имеющая существенное значение в детской практике, а также возможность отпуска в виде сухого полуфабриката, который суспендируют добавлением воды непосредственно перед употреблением, что позволяет хранить лекарственные вещества длительное время.

СВОЙСТВА СУСПЕНЗИЙ

Характерное свойство суспензий — их оптическая неоднородность, выражающаяся в большей или меньшей степени мутности. Мутность является неотъемлемым внешним признаком

суспензии и определяется наличием нерастворимых частиц, непроницаемых для света. Степень мутности суспензий может быть весьма различной и определяется концентрацией взвешенной фазы и степенью ее дисперсности (размер частиц).

Одной из важнейших особенностей суспензий является их седиментационная неустойчивость, налагающая отпечаток на способы изготовления, отпуска, хранения и приема лекарств-суспензий.

Седиментационная неустойчивость выражается в неизбежном оседании взвешенных частиц под воздействием силы тяжести. Частицы могут оседать сами по себе, не слипаясь; в этом случае говорят об агрегативной устойчивости суспензии (т. е. об устойчивости частиц к слипанию — агрегации). Если частицы, оседая слипаются под воздействием молекулярных сил сцепления и образуют агрегаты — хлопья, то говорят об агрегативной неустойчивости суспензий. Таким образом, седиментационно неустойчивые суспензии бывают агрегативно устойчивыми и неустойчивыми. Иногда при коагуляции суспензий образуются большие хлопья, плохо смачиваемые дисперсионной средой и всплывающие на поверхность. Такое явление называется флоккуляцией.

Седиментационная неустойчивость суспензий на практике приводит к постепенному нарушению однообразия состава лекарства вплоть до полного осаждения (всплывания) нерастворимой фазы. В связи с этим в большинстве случаев (когда суспензию принимают не всю сразу, а дозируют, например ложками) нарушается точность дозировки лекарственных веществ при приеме. Нарушения точности дозировки в свою очередь вызывает трудности в применении лекарства и оказываются тем большими, чем больше скорость отстаивания (седиментации) суспензии.

При надлежащем приготовлении суспензий отстаивание дисперсной фазы может быть существенно замедленно и нарушения дозировки соответственно уменьшены. Однако полностью устранить эти нарушения практически невозможно.

Вследствие указанного выше при изготовлении суспензий всегда придерживаются следующего правила: **не отпускать в виде суспензий ядовитых и сильнодействующих веществ, нуждающихся в точной дозировке!** Комбинация лекарственных препаратов, приводящие к образованию взвесей ядовитых веществ, также следует рассматривать как недопустимые. Указанное правило особенно важно в случаях, когда образующаяся суспензия предназначена для приема внутрь, для применения в детской практике независимо от способа назначения или для других ответственных применений, требующих точного дозирования действующего вещества.

В связи со сказанным понятна необходимость приготовления суспензий, обладающих способностью к длительному пре-

быванию дисперсной фазы во взвешенном состоянии. Такие суспензии называются стабильными (устойчивыми).

СТАБИЛИЗАЦИЯ СУСПЕНЗИЙ

К значительному уменьшению скорости отстаивания суспензий приводит введение в их состав высокомолекулярных соединений, образующих растворы с высокой структурной вязкостью: камедей, слизей, желатина и желатозы, крахмального клейстера, пектинов, альгинатов, поливинилпирролидона, эфиров целлюлозы. Целесообразным и легко осуществимым решением проблемы стабилизации суспензий в условиях аптеки является уменьшение величины твердых частиц лекарственного вещества, подлежащего суспендированию. По указанной причине при изготовлении суспензий твердую фазу подвергают диспергированию, т. е. измельчению в ступке в сухом виде или при добавлении жидкости, облегчающей процесс измельчения и позволяющей получить частицы меньшего размера. Истончение взвешенной фазы благодаря увеличению ее удельной поверхности, а следовательно, и площади контакта с поверхностью больных тканей, желудочно-кишечной мембраной и т. п. одновременно увеличивает терапевтическую активность суспензии. Тонкая суспензия — не только стабильная, но и активная как лекарство суспензия.

Устойчивость суспензий также возрастает при образовании на твердых частицах так называемой сольватной оболочки, препятствующей их слипанию и выпадению в осадок. Процесс образования такой оболочки значительно облегчается при добавлении к дисперсионной среде суспензии незначительных количеств поверхностно-активных веществ, в ней растворимых. При этом последние, адсорбируясь на взвешенных частицах, делают возможным образование сольватной оболочки вокруг частиц дисперсной фазы (рис. 22).

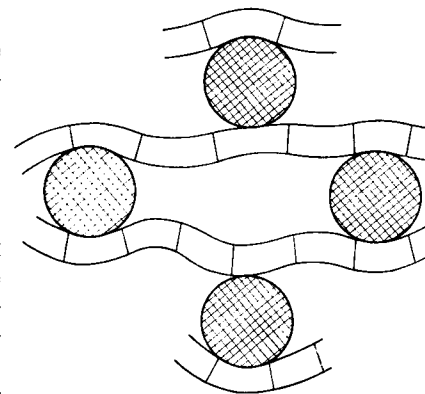


Рис. 22. Схема стабилизации суспензий.

МЕТОДЫ ПРИГОТОВЛЕНИЯ СУСПЕНЗИЙ

Техника приготовления суспензий предопределяется физико-химическими свойствами прописанных медикаментов. Так, суспензии гидрофильных веществ готовят путем их растирания с выпущенной жидкостью (водой), вводя ее постепенно. При

наличии в рецепте вязких жидкостей или слизей медикаменты предварительно растирают с ними, а уже затем с водой. Стабильные суспензии гидрофобных веществ получают иначе, с применением вспомогательных веществ — гидрофильных коллоидов. Суспензии могут быть приготовлены двумя методами — дисперсионным и конденсационным.

При дисперсионном методе суспензия образуется вследствие постепенного уменьшения до нужных размеров степени раздробленности частиц твердой фазы, т. е. в результате ее измельчения.

При конденсационном методе суспензия образуется благодаря увеличению размера частиц исходного лекарственного вещества, находившегося ранее в состоянии ионной, молекулярной или коллоидной дисперсии. Этот путь иногда также называется кристаллизационным.

В фармацевтической практике применяются оба метода приготовления суспензий.

Дисперсный метод. Необходимость применения этого метода возникает на практике при назначении в составе жидкого лекарства лекарственного вещества, нерастворимого или малорастворимого в данной дисперсионной среде.

Если лекарственное вещество гидрофильно и лишено способности к набуханию, т. е. не увеличивается в объеме при контакте с водой или водными растворами и не превращается в упругий студень, то наиболее целесообразным приемом получения достаточно тонкой суспензии является **взмучивание**.

Процесс взмучивания заключается в растирании исходного вещества, смоченного небольшим количеством дисперсионной среды до состояния тончайшей пульпы. Последнюю разбавляют небольшим количеством дисперсионной среды и оставляют на некоторое время в покое. Полученная полидисперсная суспензия быстро разделяется на два слоя — грубодисперсный и мелкодисперсный.

Грубые, недостаточно диспергированные зерна быстро выделяются в осадок, в то время как тонкие частицы на известное время остаются во взвешенном состоянии. Тонкую суспензию сливают с осадка в отпусчную склянку, а осадок подвергают повторному растиранию. Подобные операции повторяют до получения достаточно устойчивой суспензии.

По исследованиям Б. В. Дерягина, решающее влияние на результаты диспергирования суспендируемого вещества оказывает соотношение между твердой (Т) и жидкой (Ж) фазой в момент измельчения. Наивысшая степень дисперсности достигается при их оптимальном соотношении, называемом **правилом Дерягина**, $T/J = 1,6—2,5$, т. е. 0,4—0,6 мл жидкости на 1 г измельчаемой твердой фазы. При таком соотношении обеспечивается максимальное трение частиц друг о друга и об измельчающие поверхности ступки и пестика. Кроме того, при

выполнении этого правила смачивающая дисперсионная среда оказывает максимальное расклинивающее действие, способствующее измельчению.

Следует иметь в виду, что активным расклинивающим свойством обладают лишь смачивающие жидкости.

Рассмотрим следующий пример:

№ 73. Rp.: Extr. Belladonnae 0,1
Bismuthi subnitratris 2,0
Aq. destill. 100 мл
MDS. По 1 десертной ложке 3 раза в день

В первую очередь готовят раствор густого экстракта белладонны в дистиллированной воде. Полученный водный раствор используют для приготовления суспензии висмута нитрата основным способом взмучивания. Для этого 2 г препарата растирают в соответствии с правилом Дерягина с 1 мл ранее приготовленного раствора. Полученную пульпу смешивают с 5—10-кратным количеством раствора и оставляют на 2—3 мин. При этом крупные частицы висмута нитрата основного оседают, и их отделяют, сливая тонкую взвесь в отпусчную склянку. Крупные частицы вновь растирают до тех пор, пока весь аппарат не будет доведен до состояния тонкой суспензии.

Взмучивание дает хорошие результаты при суспендировании в водных средах основных солей висмута, окисей цинка и магния, кальция фосфата, карбоната и глицерофосфата, каолина, натрия гидрокарбоната, железа глицерофосфата, сульфаниламидов. Оно может быть применено для растирания гидрофобных лекарственных веществ в невязких жирных маслах, но практически непригодно для приготовления суспензий на касторовом масле или глицерине.

При изготовлении суспензий гидрофильных лекарственных веществ, способных к ограниченному набуханию в водных средах, взмучивание дает плохие результаты.

Набухающие препараты, например теальбин и его аналоги (теальбин, санальбин), при растирании в присутствии воды подвергаются упругим деформациям, но очень плохо диспергируются.

В подобных случаях наиболее целесообразно тщательное растирание набухающего препарата в сухом виде, лучше всего в присутствии небольшого количества (20—30%) какого-либо легкого растворимого порошка, например сахара или лактозы. Полученная тончайшая пудра при смешении в ступке с жидкой фазой дает хорошую суспензию, которую затем смывают в отпусчную склянку.

№ 74. Rp.: Emulsionis Amygdalarum 100 мл
Phenyl salicylatis
Tannalbinii aa 1,0
Sirupi simplicis 10 мл
MDS. По 1 чайной ложке 4 раза в день

Вначале готовят 100 г миндальной эмульсии (см. с. 209). Танальбин тщательно растирают в небольшой ступке в сухом виде, полностью выбирают его скребочком и переносят из ступки на листок бумаги. Ступку нагревают горячей водой (не перегревать!), вытирают насухо и затем эмульгируют расплавившийся в ней фенилсалицилат в небольшом количестве (~1 г) сиропа. К эмульсии прибавляют растертый танальбин, остаток сиропа и смесь сливают в отпускную склянку, куда предварительно наливают миндальную эмульсию. Ступку споласкивают частью полученной микстуры, которую возвращают в отпускную склянку.

Получение суспензий гидрофобных лекарственных веществ (терпингидрат, бензонафтол, фенилсалицилат, камфора, ментол, тимол, сера и т. п.) в водной дисперсионной среде требует обязательного применения стабилизаторов, лиофилизирующих (увеличивающих сродство к воде) поверхность частиц этих веществ и способствующих образованию сольватных оболочек. В противном случае частицы перечисленных веществ, не защищенные сольватными оболочками, будут коагулировать, осаждаясь или всплывая на поверхность суспензии.

При изготовлении подобных суспензий в качестве стабилизаторов обычно применяют абрикосовую и аравийскую камеди, желатозу и другие вещества белковой природы. Реже используют декстрин, слизи (салепа, льняного семени, алтея), крахмальный клейстер. В качестве стабилизатора могут быть применены также твин-80 и 5% раствор метилцеллюлозы.

При использовании указанных стабилизаторов целесообразно применять их растворы, растирая вместе с ними суспендируемое лекарственное вещество. Не следует брать излишне большие количества стабилизаторов, значительно увеличивающих вязкость суспензии. В общем случае количество указанных веществ не должно превышать количество суспендируемого лекарственного вещества.

Для стабилизации суспензий терпингидрата и бензонафтола вполне достаточно половины по отношению к ним количества аравийской камеди или желатозы и вдвое меньше количества абрикосовой камеди. Если указанные лекарственные вещества прописаны вместе со слизью салепа, крахмальным отваром, белковой водой, сахарным или алтейным сиропом, настоем алтейного корня, то добавление стабилизирующих веществ вообще излишне, так как указанные дисперсионные среды сами по себе будут играть роль стабилизаторов.

Приготовление суспензий камфоры, серы отличается специфическими особенностями и требует индивидуального рассмотрения.

Суспензии камфоры. Камфора — типично гидрофобное вещество, не смачиваемое водой. В водной среде она отличается резко выраженной способностью к агрегации. Прибавле-

ния половинного количества (от массы камфоры) аравийской камеди или желатозы оказывается недостаточным для надежной стабилизации взвеси, поэтому их количество увеличивают до равного с количеством камфоры.

Кроме того, камфора очень плохо растирается в порошок. Тонкие суспензии камфоры можно получить лишь при ее растирании со спиртом, причем раствор стабилизатора — камеди или желатозы — следует прибавлять к камфорно-спиртовой пульпе, не дожидаясь полного испарения спирта. При применении стабилизатора в виде порошка их следует смешать с камфорой до добавления спирта. К смеси при растирании добавляют сначала спирт, а затем, не дожидаясь его испарения, двукратное или трехкратное количество воды.

№ 75. Rp.: Camphorae 1,5
Natrii bromidi 2,0
Adonisidi 10 мл
Aq. destill. 150 мл
MDS. По 2 столовые ложки 3 раза в день.

Вначале готовят раствор натрия бромид в воде, используя для этого концентрат натрия бромид (1:5) в количестве 10 мл и воду в количестве 140 мл. Камфору растирают в присутствии 15—20 капель спирта и 0,7—0,8 г абрикосовой камеди. Затем, не дожидаясь испарения спирта, добавляют при растирании 6—8 капель раствора натрия бромид, после чего прибавляют весь остальной раствор и образовавшуюся суспензию сливают в отпускную склянку, в которую предварительно наливают 10 мл адонизид.

Суспензии серы. Сера, как и камфора, — вещество с выраженной гидрофобностью. Измельченная сера, находясь в водной среде, интенсивно адсорбируется пузырьками воздуха, появляющимися при встряхивании суспензии, и вместе с ними всплывает на поверхность, образуя обильную серную пену.

Для стабилизации суспензий серы применяют калийное мыло в количестве 0,1—0,2 г от массы или карбоксиметилцеллюлозу.

№ 76. Rp.: Sulfuris depurati 2,0
Glycerini 5,0
Aq. destill. 90 мл
MDS. Для смазывания кистей рук

Серу очищенную растирают в присутствии нескольких капель глицерина, который хорошо смачивает поверхность частиц серы, затем добавляют мыло в количестве 0,2 г, оставшийся глицерин и под конец частями дистиллированную воду. Полученную суспензию переносят в отпускную склянку.

Суспензии таких препаратов, как сульфаниламиды и антибиотики, готовят с применением в качестве стабилизаторов метилцеллюлозы, натрий-карбоксиметилцеллюлозы, твина-80.

Конденсационный метод. Чаще всего суспензии с применением конденсационного метода получают путем объединения в одной лекарственной форме двух препаратов, порошнь растворимых, но реагирующих при сливании с образованием нерастворимой взвеси. Обычным приемом при изготовлении таких суспензий является сливание двух растворов взаимодействующих веществ, приготовленных порошнь.

№ 77. Rp.: Natrii hydrocarbonatis 4,0
Calcii chloridi 8,0
Aq. destill. 200 мл
MDS. По 1 столовой ложке 2 раза в день

В склянку для отпуска отмеривают 80 мл дистиллированной воды, 40 мл 20% раствора кальция хлорида и 80 мл 5% раствора натрия гидрокарбоната, используя бюреточную установку. В результате при смешении растворов солей прописанных веществ образуется тонкая суспензия кальция карбоната.

Разновидностью конденсационного метода является способ получения суспензий, основанный на разведении водой или водными растворами жидких экстрактов или настоек. В результате происходящего при этом значительного понижения концентрации спирта наблюдается выпадение их экстрактов или настоек веществ, растворимых в крепком спирте, но нерастворимых в слабом спирте (концентрация менее 20%) и воде.

В результате образуются так называемые мутные микстуры, издавна обозначаемые в фармацевтической практике особым термином — *Mixturae turbide* (лат. *turbidus* — мутный).

Спиртовые извлечения из растительных материалов, к числу которых относятся настойки и жидкие экстракты, часто содержат сложные комплексы разнообразных компонентов — растворимых и нерастворимых в воде и имеющих не всегда установленный состав. К числу трудно растворимых или нерастворимых в воде экстрактивных веществ, характерных для многих настоек и жидких экстрактов, относятся эфирные масла, смолы, стеарины, воск, жиры, хлорофилл и т. п. В спиртовых средах эти вещества находятся, как правило, в состоянии истинных растворов. При разведении спиртовых настоек и многих жидких экстрактов водой концентрация спирта понижается, растворимость водонерастворимых веществ уменьшается и, наконец, они выделяются из первичного раствора, образуя гетерогенные системы. В зависимости от условий замены одного растворителя другим (спирта водой), количества и свойств водонерастворимых веществ их выделение происходит различно и приводит к образованию систем с различной степенью дисперсности — зольей, мутей, суспензий.

Необходимо иметь в виду, что дальнейшая судьба образовавшейся нерастворимой фазы сильно зависит от состава раствора, в котором она образовалась. Вследствие того, что в

большинстве случаев водонерастворимые вещества, содержащиеся в спиртовых извлечениях из растительных материалов, обладают кислотным характером, щелочная реакция микстуры, содержащей, например, натрия гидрокарбонат, способствует возникновению дзета-потенциала нерастворимых частиц и оказывает стабилизирующее влияние. Таким же свойством обладают многие углеводы (сахар) и их производные (слизи, камеди), сапонины, глицерин и другие вещества, способствующие повышению гидрофильности поверхностного слоя водонерастворимых гранул и приводящие к их гидратации (сольватации).

В присутствии значительного количества нейтральных солей устойчивость возникающих дисперсий часто понижается вплоть до коацервации или коагуляции. Чем выше концентрация соли, тем больше эта опасность. По указанной причине совершенно неправильным является способ работы, при котором отмеривают в отпускную склянку концентрированные растворы солей, как при использовании бюреточных установок, а затем без предварительного разведения этих растворов водой прибавляют к ним настойки. В результате, как правило, возникают грубодисперсные системы, часто спустя некоторое время просветляющиеся вследствие прилипания частиц дисперсной фазы к стеклу склянки. Во избежание получения грубодисперсных систем нужно взять за правило прибавлять к водным микстурам спиртовые препараты (настойки, жидкие экстракты и т. д.) после возможного разведения водного раствора, т. е. под самый конец приготовления микстуры, как этого требует ГФХ.

Во всех случаях, когда в микстуру, содержащую спиртовые экстракционные препараты, входят сиропы, слизи или содержащие слизь препараты, которые могут стабилизировать гидрофобную суспензию, целесообразно использовать эти ингредиенты лекарства для предварительного смешения с ними спиртовых препаратов. Разумеется, фильтрование мутных микстур сквозь бумагу совершенно неприемлемо. В случаях крайней необходимости следует ограничиваться лишь процеживанием этих систем через 1—2 слоя марли.

Осадки, образующиеся в мутных микстурах, иногда оказываются достаточно тонкими и хорошо распределяются в жидкой фазе при взбалтывании. Однако чаще всего выпадающий осадок склонен к агрегации и оседанию или флоккуляции, а также прилипает к стенкам отпускной склянки. В последнем случае для получения достаточно устойчивых суспензий необходимо добавление стабилизаторов — аравийской или абрикосовой камеди, желатозы и т. п., которые прибавляют либо к водной микстуре до прибавления настойки или жидкого экстракта, либо к последним до их сливания в микстуру. Во втором случае препараты, содержащие осаждаемые вещества, размешивают не только со стабилизатором, но и с приблизительно двойным количеством водной жидкости.

№ 78. Rp.: Sol. Calcii chloridi 5% 200 мл
Extr. Polygoni hydropiperis fluidi 20 мл
MDS. По 1 столовой ложке 3 раза в день

При изготовлении микстуры без стабилизаторов образуется обильный хлопьевидный осадок, прилипающий к стенкам склянки и плохо распределяющийся в жидкости при взбалтывании. Во избежание этого 5 г желатозы или 3 г абрикосовой камеди растирают в ступке с 10 мл воды и к полученной жидкости примешивают небольшими порциями 20 мл жидкого экстракта водяного перца. Полученную суспензию переносят в отпускную склянку. Туда же добавляют 20 мл 50% концентрата раствора кальция хлорида.

Микстура с нашатырно-анисовыми каплями.

№ 79. Rp.: Sol. Natrii
benzoatis 3% 150 мл
Natrii hydrocarbonatis 3,0
Liquoris ammonii anisati 4 мл
MDS. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Отвешенные количества натрия бензоата и натрия гидрокарбоната растворяют в 100 мл воды, доводят объем раствора в мерной посуде до 150 мл и процеживают в отпускную склянку. Отливают небольшое количество раствора (3—5 мл) в отдельную баночку, добавляют в последнюю нашатырно-анисовые капли, перемешивают и выливают в отпускную склянку, где находится остальная микстура, и все тщательно перемешивают. Баночку ополаскивают несколько раз микстурой.

Оформление и отпуск суспензий. Все отпускаемые из аптеки суспензионные лекарства снабжаются этикеткой «Перед употреблением взбалтывать». Отпускать суспензии следует в склянках из бесцветного прозрачного стекла с тем, чтобы было легко визуально определить результаты взбалтывания. Исключение составляют лекарства, разлагающиеся на свету; их суспензии отпускают в склянках из темного стекла. Отпускные склянки с суспензиями должны плотно закрываться пробкой, в противном случае при взбалтывании возможно просачивание лекарства наружу. Хранить суспензии следует в прохладном, защищенном от света месте.

Глава XII

ЭМУЛЬСИИ (EMULSA)

Эмульсиями называются дисперсные системы, в которых и дисперсная фаза, и дисперсионная среда жидкие. Эмульсии — это гетерогенные системы, состоящие из двух несмешивающихся (или ограниченно смешивающихся) жидкостей, одна из которых диспергирована в другой в виде весьма мелких капелек. Радиус таких капелек невелик (1—50 нм).

Обычно одна из фаз эмульсии — вода. Другой фазой может быть любая органическая жидкость, не смешивающаяся с водой: масло, бензол, бензин, керосин и пр. Эту жидкость независимо от ее химической природы принято называть маслом.

В фармацевтической практике эмульсии применяются весьма широко. Эмульсионные системы встречаются не только в составе жидких лекарств для внутреннего или наружного применения, но и в составе мазей, суппозиториев, пилюль, инъекций и других лекарств.

Использование водонерастворимых жидкостей в виде эмульсий с водой позволяет сделать их не только более удобными для приема, но и терапевтически более эффективными при применении как внутрь, так и наружно. Эмульгирование легко разрешает задачу удобного и достаточно точного дозирования жидкостей, не смешивающихся с водой, и в большинстве случаев помогает существенно улучшить их вкус, что особенно важно в детской практике. Применение эмульсий позволяет во многих случаях смягчить раздражающее действие на слизистую оболочку рта, пищевода и желудка ряда лекарственных веществ.

Эмульсия — старая лекарственная форма, ставшая официальной с момента выхода первых русских фармакопей. В ГФХ эмульсиям посвящена общая статья № 239.

ИЗ ТЕОРИИ ЭМУЛЬСИЙ

Вода и масло могут образовывать эмульсии двух типов. Первый тип: дисперсионная среда — вода, а масло — дисперсная фаза, раздробленная в воде в виде отдельных капелек. Такие эмульсии называются эмульсиями типа масло в воде (сокращенно М/В), или прямыми эмульсиями. Второй тип: вода — дисперсная фаза, содержащаяся в виде отдельных капелек в масле, являющемся дисперсионной средой. Такие эмульсии называются эмульсиями типа вода в масле (В/М), или обратными эмульсиями.

На рис. 23 схематически изображены оба типа эмульсий (штриховкой обозначена вода).

Тип образующейся эмульсии зависит от соотношения объемов водной и масляной фазы, условий эмульгирования и других факторов, но главную роль играет природа эмульгатора — третьего компонента эмульсии, придающего им агрегативную устойчивость (о последнем обстоятельстве подробнее будет сказано ниже).

Тип эмульсии — М/В и В/М — имеет в фармацевтической практике существенное значение. Эмульсии типа М/В легко смешиваются с водой и многими водными растворами, но не смешиваются с маслом и маслянистыми жидкостями или мас-

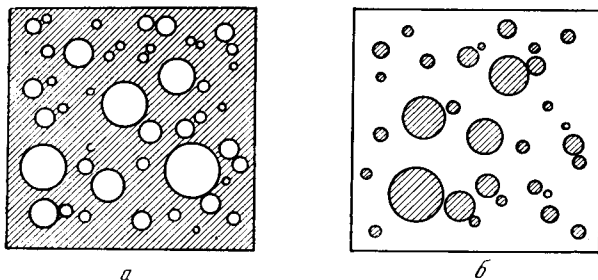


Рис. 23. Типы эмульсий.
а — эмульсия типа М/В, б — эмульсия типа В/М.

ляными растворами. Наоборот, эмульсии типа В/М легко смешиваются с маслом и другими неполярными жидкостями и совсем не смешиваются с водой и большинством водных растворов.

При одинаковой концентрации дисперсной фазы оба типа эмульсий сильно отличаются по вязкости. Эмульсии типа В/М в большинстве случаев бывают вязкими — мазеобразными или еще более плотной консистенции.

При приеме внутрь эмульсии типа В/М быстро смешиваются с пищеварительными соками и обычно легко усваиваются организмом. Эмульсии типа В/М ведут себя аналогично жиру и для равномерного распределения в пищеварительных соках требуют дополнительного эмульгирования и длительного времени. Как правило, эмульсии обратного типа при приеме внутрь медленно усваиваются и действуют слабее.

При нанесении на кожу эмульсии типа В/М легче проникают сквозь эпидермальный слой и часто оказываются способными к глубокому проникновению в ткани. Эмульсии типа М/В, подобно большинству водных жидкостей, плохо всасываются кожей.

Определение типа эмульсий. Если тип эмульсий неизвестен, его легко можно установить одним из следующих способов: 1) смешиванием с водой; 2) окрашиванием одной из фаз; 3) нанесением на парафиновую пластинку.

По первому способу небольшую порцию испытуемой эмульсии смешивают с водой. Если эмульсия равномерно распределяется по всему объему воды, то — вода дисперсионная среда, и данная эмульсия относится к первому типу (М/В). Если же испытуемая эмульсия с водой не смешивается, то это эмульсия второго типа (В/М).

По второму способу небольшой объем эмульсии смешивают на предметном стекле с краской, растворимой только в одной из жидкостей, например с метиленовым синим, растворимым лишь в воде. После этого эмульсию рассматривают

под микроскопом. В случае эмульсии М/В дисперсионная среда — вода — окрасится в голубой цвет и будут видны неокрашенные «шарики» — капли масла. В случае эмульсии обратного типа крупинки красителя метиленового синего останутся лежать на поверхности эмульсии, так как краска, нерастворимая в масле, не сможет проникнуть к капелькам воды и окрасить их. При применении краски, растворимой в масле, например судана III, будет наблюдаться обратная картина.

Третий способ. При нанесении на стеклянную пластинку, покрытую слоем парафина, капля эмульсии растекается, если дисперсионной средой является масло (эмульсия В/М), и не растекается, если дисперсионной средой служит вода (эмульсия М/В).

Разбавление и концентрирование эмульсий. По относительному количеству дисперсионной фазы эмульсии подразделяются на разбавление и концентрирование.

Разбавленные эмульсии содержат обычно 0,01—0,1% дисперсионной фазы. Приготовление разбавленных эмульсий, как правило, несложно и не требует специальной технологии, так как эти системы имеют сравнительно небольшое значение в фармацевтической практике и обычно получаютса самопроизвольно при энергичном смешении взаимно нерастворимых жидкостей непосредственно одна с другой или приготовленных на различных растворителях (например, на воде и спирте), после смешения которых образуются две жидкости, нерастворимые одна в другой фазе. Так, при смешении воды со спиртовым раствором эфирного масла наблюдается выделение мельчайших капель эфирного масла, образующего эмульсию типа М/В.

Характерными представителями разбавленных эмульсий являются системы, получаемые при смешении водных микстур с нашатырно-анисовым раствором (каплями), с настойками валерианы, мяты и т. п.

Концентрированные эмульсии представляют собой наиболее обычную группу фармацевтических эмульсий и характеризуются содержанием дисперсной фазы в количестве более 2%. Такие эмульсии не могут быть получены простым смешиванием двух взаимно нерастворимых жидкостей и требуют применения эмульгаторов, обеспечивающих стабильность эмульсий, т. е. предотвращающих слияние капелек дисперсионной фазы.

Стабилизация эмульсий. При совместном встряхивании двух несмешивающихся жидкостей их удается раздробить друг в друге. Получающиеся при этом квазиэмульсионные системы крайне неустойчивы, особенно если количество взятых жидкостей близко по величине (мы уже говорили о том, что, если количество одной жидкости составляет 0,01—0,1% другой, об-

разуются длительно устойчивые разбавленные эмульсии). Такие неустойчивые эмульсии быстро разделяются на два сплошных слоя, располагающихся один под другим (водный — снизу, а масляный — сверху) и отграниченных друг от друга четко выраженной поверхностью раздела или небольшим промежуточным грубодисперсным эмульсионным слоем.

Причина разрушения подобных эмульсий — быстрое слияние капель раздробленной жидкости, называемой коалесценцией.

Коалесценция в эмульсиях, как и коагуляция (агрегация) в суспензиях, протекает самопроизвольно вследствие того, что в концентрированных эмульсиях частички раздробленной жидкости часто сталкиваются друг с другом. Концентрированная, только что приготовленная без применения эмульгатора эмульсия является чрезвычайно неустойчивой системой, так как раздробленные частички обладают большим запасом свободной поверхностной энергии, которая тем больше, чем больше капелек в эмульсии и чем меньше их размер. Такая система стремится к уменьшению запаса свободной энергии (как, например, нагретое тело самопроизвольно охлаждается в среде с более низкой температурой), что практически осуществляется за счет самопроизвольного укрупнения капелек (коалесценция).

Чтобы такая эмульсия сохранила агрегативную устойчивость (т. е. расслаивание), необходимо обеспечить достаточную степень дисперсности, понизив избыток свободной поверхностной энергии до минимального значения. Практически это осуществляется применением эмульгатора, который адсорбируется на границе раздела фаз (т. е. на поверхности капелек) и создает вокруг капелек защитную оболочку толщиной в один или несколько молекулярных слоев, понижая в большинстве случаев и поверхностное натяжение на границе раздела фаз.

Тип образующейся эмульсии зависит от растворимости эмульгатора в той или иной фазе. Дисперсионной средой становится та фаза, в которой эмульгатор преимущественно растворяется.

Таким образом, для получения устойчивых эмульсий типа М/В необходимы гидрофильные эмульгаторы, хорошо растворимые в воде, образующие на капельках масла прочную, нерастворимую в масле оболочку. Эмульсии типа М/В, наоборот, стабилизируются олеофильными эмульгаторами, растворимыми в маслах.

Поскольку эмульгаторы обладают соответствующей активностью именно на поверхности раздела фаз, они относятся, как правило, к группе поверхностно-активных веществ.

Классификация эмульгаторов. Поверхностно-активные вещества — эмульгаторы разделяют по: 1) структуре и свойствам

молекул; 2) типу образуемых эмульсий; 3) механизму действия; 4) медицинскому назначению.

В соответствии с особенностями строения молекул эмульгаторы делятся на аниоактивные (гидрофильная часть молекулы в растворе несет отрицательный заряд), катиоактивные (гидрофильная часть несет положительный заряд), амфотерные (заряд изменяется с изменением рН раствора) и неионогенные (вообще не ионизируют в растворах). К числу аниоактивных эмульгаторов относятся мыла, алкилсульфаты, в частности имеющий широкое применение за рубежом натрия лаурилсульфат, алкилсульфонаты, альгинаты. К катиоактивным эмульгаторам причисляют инвертные мыла¹, например четвертичные аммониевые соли, применяемые для наружных эмульсий из дегтя и каменноугольной смолы. Примерами амфотерных эмульгаторов могут служить белки, неионогенных — холестерин, спены, твины, жирные спирты (см. главу «Вспомогательные вещества»).

По типу образуемых эмульсий эмульгаторы делятся на гидрофильные, образующие, как указывалось выше, эмульсии типа М/В, и олеофильные, образующие эмульсии типа М/В. К числу гидрофильных эмульгаторов относятся белки, камеди, слизи, крахмал, декстрин, агар-агар, сапонины, танин, многие растительные экстракты, соли желчных кислот, щелочные мыла, лецитин, твины, поливинилпирролидон, натрий-карбоксиметилцеллюлоза и т. д. К группе олеофильных эмульгаторов принадлежат мыла двух- и трехвалентных металлов, стерины, смоляные мыла, амиды жирных кислот, высокомолекулярные одноатомные спирты и т. д.

По механизму действия эмульгаторы можно подразделить на: 1) собственно поверхностно-активные вещества, стабилизирующие эмульсии главным образом за счет резкого уменьшения поверхностного натяжения на межфазной границе; 2) гелеобразователи, стабилизирующие эмульсии путем образования прочных адсорбционных пленок на границе раздела фаз; 3) эмульгаторы смешанного действия. Большинство эмульгаторов, применяемых в фармацевтической практике, относятся к последнему типу.

По медицинскому назначению эмульгаторы делятся на используемые в эмульсиях для наружного и в эмульсиях для внутреннего применения. К первой группе относят в основном олеофильные эмульгаторы, а также щелочные мыла, соли наftenовых кислот, агар-агар, трагакант, казеин и казеинаты, ко второй — лецитин, растительные экстракты, камеди, пектиновые вещества, целлюлозу и ее производные, твины, спены, желатин и желатозу, яичный желток.

¹ Инвертные (кислые) мыла — соли высших аминов с минеральными кислотами. Не разрушаются в кислых средах и мылятся в морской воде.

В зависимости от исходного материала и медицинского названия эмульсии аптечного изготовления разделяют на семенные (*Emulsa seminalis*) и масляные (*Emulsa oleosa*).

Семенные эмульсии. Приготавливают из различных маслянистых семян. Наиболее часто в качестве исходных материалов используют семена сладкого миндаля, арахиса, тыквы, мака и др. Хорошим исходным материалом, обладающим прекрасными вкусовыми качествами, высокой питательностью, содержащим ряд витаминов и поэтому весьма привлекательным в детской практике, являются разнообразные орехи: грецкие, фундук, кедровые.

Запасные ткани перечисленных материалов содержат значительное количество жирного масла и белковых веществ. Так, в миндале содержится 35—45% жира и 20—25% белковых веществ, в тыкве — соответственно 20—35% и около 22%, в маке — 50 и 12%. Жирные масла находятся в семедолях семян в виде микроскопически малых капелек, по существу в виде естественной эмульсии. Белки, иногда в совокупности со слизями и камедями, содержащимися в ткани семян, играют в указанной эмульсии роль эмульгаторов.

По указанию ГФХ, а также в соответствии с давно сложившейся традицией для изготовления 100 г эмульсии берут 10 г семян (если в рецепте не даны другие указания).

Семена сладкого миндаля и земляного ореха предварительно очищают от наружной оболочки (кожуры) бурого цвета. Посредством содержащего значительное количество дубильных веществ, придающих готовой эмульсии буроватую окраску и терпкий вкус. Удаление кожуры с семян производят только по мере надобности непосредственно перед взвешиванием. Для этого семена обливают горячей водой (температуры около 60°C) в фарфоровой чашке или в ступке и оставляют в воде в течение 10 мин. Кожура быстро разбухает и после этого легко отделяется от семян при протирании между двумя тканями. Удалять кожуру руками не следует во избежание микробного загрязнения эмульсии. Семена тыквы освобождают только от твердой оболочки в сухом виде. Семена мака используют для приготовления эмульсии без предварительного удаления оболочек.

Подготовленные семена помещают в требуемом количестве в глубокую фарфоровую ступку, смачивают небольшим количеством воды (0,1 г от массы семян) и толкут при помощи пестика (лучше из твердого дерева) до получения тонкой однородной кашицеобразной массы. Толочь следует тщательно, но не слишком долго, так как капельки масла могут коалесцировать в результате механического разрушения защитного адсорбционного слоя естественного эмульгатора семян.

Однообразную кашу, полученную в результате измельчения семян, размешивают с 50—70% частями постепенно добавляемой воды и эмульсию процеживают через холст или двойной слой марли (кроме эмульсии из семян тыквы), слегка отжимая нерастворимый осадок. Последний переносят обратно в ступку, размешивают с недостающим количеством воды и вновь процеживают через ту же ткань. Прибавлением небольшого количества воды полученную эмульсию доводят до массы, указанной в рецепте.

№ 80. Rp.: Emulsi seminum Amygdalarum dulcis 180 мл
DS. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Эмульсию готовят из 18 г очищенных от кожуры семян. При толчении масло выдавливается из тканей в виде крупных капелек, которые постепенно диспергируют (но не слишком долго!) с помощью переходящих в раствор эмульгирующих веществ.

Семенные эмульсии не переносят нагревания выше 60°C, несовместимы с кислотами, кислыми сиропами и кислыми солями, которые вызывают коагуляцию белковых эмульгаторов, а также с концентрированными растворами нейтральных солей, обладающих высаливающим свойством.

Масляные эмульсии. Для получения масляных эмульсий используют миндальное, персиковое, касторовое, вазелиновое масла и рыбий жир.

Если прописана эмульсия без обозначения масла, то для ее приготовления берут миндальное или персиковое масло. Если количество масла в рецепте не обозначено, то для приготовления 100 г эмульсии берут 10 г масла.

Получение масляных эмульсий требует обязательного применения эмульгатора. Стандартными эмульгаторами, специально не обозначаемыми в прописи, но подразумеваемыми в ней, служат аравийская или абрикосовая камель, желатоза. По специальному назначению применяют крахмал, декстрин, яичный желток, казеин, сухое молоко, а в эмульсиях для наружного применения — мыло.

Многолетний опыт фармацевтической работы показывает, что для быстрого получения хорошо стабилизированных эмульсий необходимо тщательно растирать эмульгируемую жидкость с относительно небольшим количеством дисперсионной среды, содержащей достаточный избыток эмульгатора. При соблюдении этих условий образуется концентрированная и хорошо структурированная эмульсия, которая затем легко может быть разбавлена постепенным добавлением нужного количества жидкости, образующей дисперсионную среду. Концентрированную первичную эмульсию в фармацевтической практике часто называют корпусом эмульсии.

Таблица 9

Рецептура для получения первичных масляных эмульсий

Эмульгатор	Количество (части)		
	масла	эмульгатора	воды
Аравийская камедь	10	5	7,5
Абрикосовая »	10	3	10,0
Желатоза	10	5	7,5
Декстрин	10	10	10,0
Трагакант	10	1*	20,0
Крахмал	10	5**	45,0

* В виде предварительно приготовленного раствора 1 : 20.

** В виде свежеприготовленного 10% клейстера.

Рецептура для получения корпуса масляных эмульсий варьирует в зависимости от вида применяемых эмульгаторов (табл. 9).

Смешение ингредиентов корпуса эмульсии производят в широких объемистых ступках. Порядок и обработка ингредиентов первичной эмульсии не имеют решающего значения, однако в аптечной практике различают три способа эмульгирования масел, несколько отличающихся друг от друга.

Первый способ. Эмульгатор растворяют в небольшом количестве воды, после чего раствор растирают с маслом, добавляемым по каплям. Когда все масло будет заэмульгировано, к первичной эмульсии добавляют остальное количество воды.

Второй способ. Эмульгатор тщательно растирают с маслом в совершенно сухой ступке, причем первым вносят в ступку эмульгатор. Полученную кашицу тщательно растирают с небольшим количеством воды до тех пор, пока она не станет издавать характерный треск, свидетельствующий о захлопывании пузырьков воздуха, покрытых пленкой эмульсии. Остальную воду добавляют небольшими порциями при тщательном размешивании.

Третий способ. Эмульгатор помещают в ступку и растирают. В тарированную фарфоровую чашку или невысокую банку с широким горлом отмеривают сначала воду, а затем поверх нее отвешивают масло. Обе жидкости выливают в ступку с растертым эмульгатором и тщательно перемешивают с последним.

В советских аптеках чаще всего применяется третий способ. Наиболее быстрым и безошибочным даже в неопытных руках является второй способ.

При получении эмульсии любым из приведенных способов необходимо, чтобы пестик при растирании двигался спиральнообразно. Капли дисперсной фазы при этом вытягиваются в

тонкие нити и пленки, которые быстро разрываются. Если пестик вращают при растирании беспорядочно, процесс диспергирования замедляется или не происходит. Перед сливанием в отпускную склянку готовые эмульсии из масла процеживают через двойной слой марли.

№ 81. Rp.: Emulsi oleosi 200,0

DS. Для приема внутрь

Для приготовления эмульсии по приведенному рецепту следует взять 20 г миндального или персикового масла. В соответствии с указаниями ГФХ для эмульгирования 10 г масла берут 3 г абрикосовой камеди или 5 г аравийской камеди или желатозы. Если применять какой-либо из указанных эмульгаторов, то следует взять абрикосовой камеди 6 г, аравийской камеди или желатозы 10 г. Что касается воды, то ее берут 15 мл, если эмульгатором служит аравийская камедь или желатоза, и 20 мл, если эмульгатором будет абрикосовая камедь (см. табл. 11).

Готовят эмульсию любым из описанных выше способов, добавляя корпус эмульсии водой до указанного в рецепте количества (200,0).

Добавление лекарственных веществ в эмульсии. Эмульсии часто используются не сами по себе, а в качестве своеобразной основы для введения в организм ряда лекарственных веществ. В результате получают более сложные композиции, содержащие одно или несколько лекарственных веществ.

Лекарственные вещества, вводимые в эмульсии, по-разному взаимодействуют с ее фазами. Одни из них растворяются в маслах, но не растворяются в воде, другие, наоборот, растворяются в воде, но не смешиваются с маслами. Наконец, часто прописываются вещества, нерастворимые ни в одной из фаз. От этих свойств и влияния лекарственных веществ на стабильность дисперсной фазы зависит и технология группы сложных эмульсий.

Лекарственные вещества, растворимые в масле (за исключением фенилсалицилата и бензонафтола), предварительно растворяют в масле, после чего масляный раствор подвергают эмульгированию. Таким путем в состав эмульсий вводят альбихтол, анестезин, бромкамфору, кислоту бензойную, валидол, гваякол, диэтилстильбэстрол, синэстрол, тимол, фосфор (в виде Olei phosphorati), хлорэтон, эфирные масла.

Растворение указанных и подобных им препаратов в большинстве случаев проводят быстро в предварительно подогретом (около 50°C) масле. Раствор немедленно выливают в ненагретую ступку, так как многие из перечисленных веществ летучи при нагревании.

Фенилсалицилат и бензонафтол, несмотря на то, что они хорошо растворимы в маслах, согласно предписанию ГФХ вво-

дят в состав эмульсий в виде тонких суспензий. Это объясняется тем, что масляные растворы указанных лекарственных веществ не оказывают в кишечнике антисептического действия.

Полученные масляные растворы эмульгируют в присутствии необходимого количества воды с камедями, желатозой или другими эмульгаторами, причем количество эмульгатора увеличивают соответственно количеству лекарственного вещества, растворенного в масле. Обычно на 1 г растворенного вещества берут равное (редко удвоенное) количество эмульгатора в дополнение к тому, которое требуется для эмульгирования масла.

Полученный корпус эмульсии, как обычно, разбавляют необходимым количеством воды и процеживают. Процеженную эмульсию доводят до требуемой массы водой.

№ 82. Rp.: Mentholi 1,0
Oli Amygdalarum 20,0
Aq. destill. ad 150 мл
MDS. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Миндальное масло взвешивают в небольшую фарфоровую чашку и слегка подогревают на водяной бане (40—50 °C). В теплом масле растворяют ментол и полученный раствор эмульгируют с 5 г абрикосовой камеди и 20 мл воды. Первичную эмульсию разбавляют водой, процеживают сквозь марлю и доводят водой до 150 мл.

Водорастворимые лекарственные вещества вводят в состав эмульсионных лекарств в виде растворов, приготовленных с частью воды, предназначенной для разведения корпуса эмульсии. В зависимости от количества прибавляемого препарата используют $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ общего количества воды. При добавлении полученных растворов к эмульсиям необходимо убедиться в полноте растворения лекарственных веществ, особенно относящихся к ядовитым или сильнодействующим.

Полученные растворы добавляют после разбавления первичной эмульсии небольшим количеством воды. Как правило, раствор, прибавляемый к процеженной эмульсии, процеживают через ту же марлю. В случае получения растворов, загрязненных нерастворимыми примесями, не отделяемыми при процеживании через марлю, их процеживают сквозь вату или фильтровальную бумагу.

Настойки, жидкие экстракты и спиртовые растворы прибавляют к совершенно готовой эмульсии в последнюю очередь непосредственно в отпускную склянку. Сиропы наиболее целесообразно прибавлять вместе с другими растворимыми веществами после разведения водой.

Не следует добавлять растворимые вещества (даже в небольших количествах) непосредственно к корпусу эмульсии во избежание возможной дегидратации эмульгатора и разрушения эмульсии.

№ 83. Rp.: Tincturae Opii benzoicae 2 мл
Emulsi seminum Juglandis 180 мл
Natrii benzoatis 1,0
Terpini hydrati 1,4
Sirupi simplicis 20 мл
MDS. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Ядра грецких орехов очищают от кожицы и готовят из них эмульсию, оставляя около 20 мл воды. В оставленной порции воды растворяют натрия бензоат и сахарный сироп. Полученный раствор прибавляют к эмульсии. Терпингидрат смешивают с 0,2 г аравийской камеди или 0,1 г абрикосовой камеди и смесь тщательно растирают сначала в сухом виде, а затем с 10—12 каплями эмульсии. Тончайшую суспензию смывают в отпускную склянку. Под конец к микстуре добавляют 2 г опийно-бензойной настойки.

Нерастворимые порошкообразные лекарственные вещества, диспергирующиеся в водных средах, прибавляют к эмульсиям после тщательного измельчения и растирания с небольшим количеством готовой эмульсии. Этот прием используется при добавлении висмута нитрата основного, кальция карбоната, каолина, сульгина, сульфата азола и других нерастворимых сульфаниламидов. Танальбин и его аналоги должны подвергаться предварительному тщательному растиранию в сухом виде. Терпингидрат тщательно растирают с незначительным (0,1—0,2 г) количеством эмульгатора (см. рецепт № 80).

№ 84. Rp.: Tincturae Opii simplicis gitt. X.
Emulsi ol. Ricini 180 мл
Phthalazoli
Tannalbin āā 4,0
MDS. По 1 чайной ложке каждые 3 ч ребенку 5 лет

Из 18 г касторового масла готовят 180 мл эмульсии и процеживают ее в отпускную склянку. Танальбин тщательно растирают сначала сам по себе, а затем в смеси с фталазолом. Полученный мельчайший порошок дополнительно растирают примерно с 2—2,5 мл эмульсии и смывают пульпу в отпускную склянку, споласкивая ступку полученной микстурой. Под конец прибавляют 10 капель настойки опия простой.

Хранение и отпуск эмульсий. Правильно приготовленные эмульсии сохраняют однородность в течение нескольких дней. Начинаясь расслоение вследствие склонности к всплыванию дисперсной фазы можно устранить взбалтыванием перед употреблением. Повышение температуры, как и резкое охлаждение, ускоряет расслоение. Все эмульсии обязательно отпускаются с этикетками «Перед употреблением взбалтывать», «Сохранять в прохладном месте». Последнее требование объясняется тем, что во многих случаях фармацевтические эмульсии являются недостаточно стабильными микробиологически. Бел-

ковые и углеводные эмульгаторы, обладая питательными свойствами, часто, особенно в летнее время, создают в лекарственных эмульсиях благоприятные условия для развития и жизнедеятельности микрофлоры, что часто приводит к порче эмульсий. В связи с этим готовить эмульсии необходимо в особо гигиенических условиях.

Глава XIII

НАСТОИ И ОТВАРЫ. СЛИЗИ

НАСТОИ И ОТВАРЫ (INFUSA ET DECOSTA)

Приготовление извлечений, получаемых при помощи горячей воды, регламентируется специальной статьей ГФХ № 349. Эта статья определяет необходимую измельченность исходных материалов, конкретные способы приготовления и концентрацию водных извлечений для тех случаях, когда она не определена в рецепте.

Как правило, настои и отвары готовят таким образом, чтобы из 10 весовых частей растительного материала получались 100 объемных частей готового извлечения. Настои и отвары из травы горичвета, травы ландыша, корня истода, корневища с корнями валерианы и спорыньи готовят в соотношении 1:30. Несмотря на отсутствие указаний в фармакопее, эта же пропорция должна быть использована при изготовлении настоев и отваров из морского лука и корней сибирской сенеги, мыльнянки и синюхи.

Настои и отвары из ядовитых и сильнодействующих материалов, как правило, готовят только по прописи врача. В противном случае из 1 г соответствующего исходного материала готовят 400 мл готовой вытяжки. Необходимо иметь в виду, что указанные соотношения предполагают обязательное использование стандартных растительных материалов.

Как известно, при стандартизации растительных объектов, содержащих действующие вещества, поддающиеся количественному определению или определению биологической активности Фармакопея нормирует нижний предел их содержания или силы действия. Материалы, содержащие действующих веществ меньше, чем следует по стандарту, признаются непригодными для использования и не допускаются в аптеки. Материалы, обладающие большей кондиционностью, т. е. более концентрированные, чем требует соответствующая фармакопейная статья, естественно, считаются пригодными для выпуска на рынок. Однако при конкретном использовании этих материалов по понятным причинам необходимы соответствующие исправления их дозировок с учетом фактического содержания в материале действующих веществ, особенно сильнодействующих.

Определение необходимого количества высококондиционного материала, заменяющего назначенную дозу стандартного, производят по формуле:

$$x = \frac{A \cdot B}{B},$$

где x — необходимое количество (в г) растительного материала с повышенной кондиционностью;

A — прописанное количество лекарственного растительного сырья, в г;

B — фактическое количество единиц действия или алкалоидов в 1 г сырья;

B — стандартное содержание гликозидов или алкалоидов в 1 г сырья.

Если, например, необходимо приготовить настой из 0,6 г листьев наперстянки, а наличный материал вместо положенных по стандарту (ГФХ) 50—66 ЛЕД содержит 72 ЛЕД в 1 г, то необходимо взять исходного материала:

$$x = \frac{0,6 \cdot 60^*}{72} = 0,4998 \sim 0,5 \text{ г}$$

листьев наперстянки с повышенной кондицией.

На практике вместо указанных подсчетов обычно используют заранее вычисленное и отмеченное на этикетке соотношение между данным и стандартным материалом. Например, в приведенном выше случае на этикетке помечают: $0,833 = 1,0$ стандарта.

Вместо 0,6 г стандартных листьев наперстянки следует брать: $0,6 \cdot 0,833 = 0,4998 \sim 0,5$ г высококондиционного материала.

Согласно ГФХ, для приготовления настоев и отваров из лекарственного растительного сырья последнее измельчают: листья, цветки и травы — до 5 мм (кожистые листья — не более чем до 1 мм), стебли, кору, корневища и корни — не более чем до 3 мм, плоды и семена — не более чем до 0,5 мм.

При назначении во врачебных рецептах водных извлечений указывают вид вытяжки (настой, отвар), исходный растительный материал, а также количество и концентрацию готовой вытяжки:

№ 85. Rp.: Inf. bac. Juniperi ex 10,0 200 мл
DS. По 1 столовой ложке 3—5 раз в день

№ 86. Rp.: Dec. rad. Polemonii coerulei 6,0 180 мл
DS. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Согласно рецепту № 82, из аптеки нужно получить 200 мл настоя, приготовленного из 10 г плодов можжевельника и необходимого количества воды; согласно рецепту № 82, надо по-

* Средняя активность сырья в ЛЕД.

лучить 180 мл отвара из 6 г корня синюхи и достаточного количества воды. Подчеркнем, что количество воды, потребное для получения вытяжки, в настоящее время, как правило, в рецепте не отмечается. Определение нужного количества экстрагента относится к компетенции фармацевта, приготавливающего лекарство.

Объем воды, необходимый для приготовления требуемого количества настоя или отвара, определяют суммированием количества извлечения, указанного в рецепте, и дополнительного количества для компенсации адсорбции жидкости сырьем. Последнюю величину рассчитывают путем умножения прописанной массы сырья на коэффициент водопоглощения, указанный ниже.

Коэффициент водопоглощения показывает количество жидкости, удерживаемое 1 г растительного сырья после его отжатия в перфорированном стакане инфундирки (ТУ № 2, ТУ № 1160).

Определение количества воды, потребного для получения вытяжки, понятно из следующих примеров.

№ 87. Rp.: Inf. Florum Chamomillae 200 мл
DS. Полоскание

При отсутствии указаний в рецепте настой цветков ромашки приготавливают, исходя из расчета: 10 частей по массе цветка на 100 мл настоя.

Таблица 10

Коэффициенты водопоглощения различных видов сырья

Вид сырья	Коэффициент водопоглощения	Вид сырья	Коэффициент водопоглощения
Лист мяты	2,4	Корневище с корнями змеевика	2,0
» сенны	1,8	Корень и корневище кровохлебки	1,7
» толокнянки	1,4	Корень и корневище солодки	1,7
» шалфея	3,3	Кора дуба	2,0
Трава горьцвета	2,8	» калины	2,0
» зверобоя	1,6	» крушины	1,6
» ландыша	2,5	Цветки липы	3,4
» пустырника	2,0	» ромашки	3,4
» сушеницы	2,2	Плоды шиповника	1,1
Корневище с корнями валерианы	2,9	Спорынья	2,3

По данным табл. 10, при изготовлении настоя цветков ромашки на 1 г цветков теряется 3,4 мл вытяжки. Для полу-

чения вытяжки в количестве, обозначенном на рецепте, необходимо взять воды: $200 + 20 \cdot 3,4 = 268$ мл.

№ 88. Rp.: Inf. fructus Cynosbati 15,0 200 мл
DS. По столовой ложке 5 раз в день

Потеря вытяжки на 1 г плодов шиповника соответствует 1,1 мл колатуры. Для получения заданного количества настоя требуется воды: $200 + 15 \cdot 1,1 = 216,5$ мл.

№ 89. Rp.: Inf. herbae Thermopsisidis ex 0,5 200 мл
DS. По 1 столовой ложке 2—3 раза в день

Мелко изрезанную траву термопсиса обливают 201 мл воды (поскольку в данном случае 0,5 г сырья удержит двойное количество воды, т. е. 1 мл) и настаивают на водяной бане в течение 15 мин, после чего охлаждают при комнатной температуре не менее 45 мин. Полученный настой процеживают через ватный тампон в цилиндр; в случае необходимости доводят его объем водой до 200 мл (процеживая воду через тот же тампон) и сливают в отпускную склянку.

Компенсация материальных потерь путем соответствующего увеличения количества воды при приготовлении настоев и отваров оказывает существенное влияние на качество получаемой вытяжки. По данным Г. С. Михайловой, количество дубильных веществ в отваре коры дуба при учете возможных потерь на 13%, а в отваре корневища лапчатки — на 21% выше, чем в тех же отварах, полученных без учета возможности потерь.

Расчеты и неопубликованные наблюдения показывают, что концентрация экстрактивных веществ в вытяжке может быть существенно увеличена по сравнению с предыдущим случаем, если извлеченный и отжатый растительный материал подвергнуть разминанию в ступке с недостающим количеством воды и затем повторно выжать, а полученную жидкость присоединить к первоначальной вытяжке.

Способы экстрагирования растительных материалов при получении настоев и отваров

Для получения настоев соответственно измельченный исходный материал помещают в инфундирку, заранее прогретую в течение 15 мин на кипящей водяной бане, обливают надлежащим количеством холодной воды и при помешивании настаивают в закрытой инфундирке, помещенной на кипящую водяную баню инфундирного аппарата с электроподогревом (рис. 24), в течение 15 мин. Затем инфундирку снимают с водяной бани и оставляют в покое для медленного охлаждения не менее 45 мин. Остывшую вытяжку процеживают сквозь вату, холст или стеклянный фильтр № 1, а извлеченный расти-

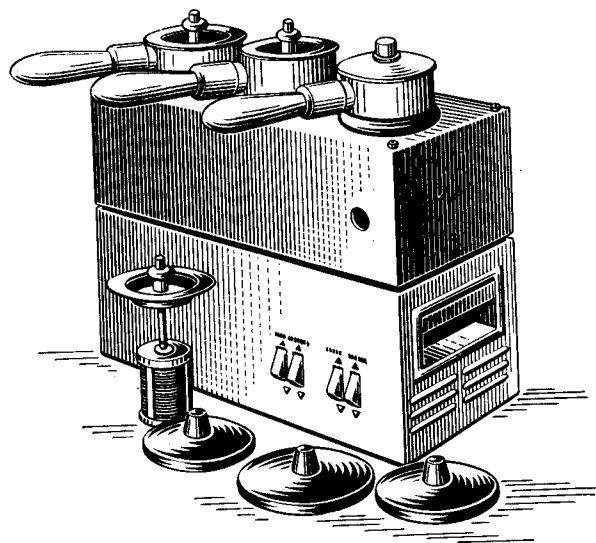


Рис. 24. Инфузионный аппарат с электроподогревом.

тельный материал (если только его не слишком мало) отжимают. Выжатую жидкость присоединяют к ранее слитой. Проверяют объем полученной вытяжки и в случае необходимости доливают до необходимого количества водой.

При приготовлении настоев по рецептам с отметкой «cito» или «statim» нагревание жидкости на водяной бане производят в течение 25 мин вместо 15 мин. Вытяжку охлаждают искусственно, помещая инфундирку в холодную воду.

При получении отваров смесь растительного материала и воды, взятой с учетом неизбежных потерь жидкости, нагревают на кипящей водяной бане в продолжение 30 мин. Затем жидкость охлаждают в течение 10 мин и процеживают, а извлеченный материал отжимают, прибавляя полученную жидкость к вытяжке. Последнюю доводят до надлежащего объема водой.

Отвары из листьев толокнянки, корневища и корней ревеня, корневища змеевика и лапчатки и коры дуба Фармакопейя рекомендует процеживать немедленно после снятия с водяной бани, не допуская даже незначительного охлаждения, поскольку отвары из перечисленных видов сырья очень быстро мутнеют даже при незначительном понижении температуры. То же следует отнести к отвару коры крушины.

№ 90. Rp.: Inf. foliorum Uvae ursi ex 5,0 180 мл
DS. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Листья толокнянки растирают в широкой ступке в грубый порошок и, поместив в фарфоровую инфундирку (рН отваров

толокнянки 4,3—4,7, в связи с чем металлическая инфундирка применена быть не может), обливают $180 + 5 \cdot 1,4 = 187$ мл воды. Немедленно после снятия с водяной бани вытяжку процеживают в отпусчную склянку, извлеченный материал выжимают, вытяжку доводят до 180 мл.

По указанию ГФХ, из толокнянки готовят только отвары даже в случаях, когда в рецепте указан настой. Отвары готовят также из сырья, содержащего дубильные вещества (корневище змеевика, корневище лапчатки, дубовая кора и др.) и антрагликозиды (кора крушины, корневище ревеня, ягоды жостера, листья сенны и др.), поскольку форма настоя в данном случае не обеспечивает перехода требуемых количеств действующих веществ в вытяжку.

ГФХ выделяет в особую группу настои и отвары, получаемые из алкалоидсодержащих материалов. Особенностью этих извлечений является применение подкисленной воды для их приготовления. Такой же точки зрения придерживаются многие зарубежные Фармакопейи.

Известно, что растворимость в воде некоторых природных соединений алкалоидов, часто встречающихся в растительных материалах, сильно зависит от величины рН. Низкие значения рН благоприятствуют растворимости и извлечению алкалоидов, а во многих случаях также предупреждают их разрушение вследствие окисления, омыления и других подобных процессов.

Указанные обстоятельства имеют общее значение, но не могут считаться исключительным правилом. Некоторые алкалоиды отличаются резко выраженными индивидуальными особенностями растворимости. Например, соединения кофеина с чаедаубильной кислотой хорошо растворимы в воде, имеющей нейтральную реакцию, основания алкалоидов термопсиса, мордовника также достаточно хорошо экстрагируются чистой водой.

По указанию ГФХ, настои и отвары из материалов, содержащих алкалоиды, должны готовиться на воде, к которой прибавлена лимонная или винная кислота или соляная кислота в пересчете на хлористый водород в количестве, равном содержанию алкалоидов в данной навеске исходного материала. Например, в настой из 0,5 г корня ипекакуаны должны находиться 0,01 г алкалоидов, так как стандартный корень ипекакуаны должен содержать их 2%. К воде для приготовления настоя должно быть прибавлено 0,01 г лимонной или винной кислоты или их 1% раствор. Вместо указанных органических кислот подкисление воды может производиться при помощи 10% раствора разведенной соляной кислоты, содержащего 0,83% хлористого водорода. 12 капель этого раствора, по стехиометрическим данным, соответствуют 0,01 г лимонной или винной кислоты.

В случае использования спорыньи применяют только соляную кислоту, которой берут в 4 раза больше по отношению к содержанию алкалоидов во взятой навеске сырья.

При получении настоя термопсиса в подкислении нет необходимости, поскольку алкалоиды в указанном виде сырья находятся в форме солей и оснований, легко растворимых в воде.

Получение настоев и отваров разведением концентрированных извлечений

Свежеприготовленные настои и отвары часто обладают неодинаковыми свойствами вследствие нестандартности исходного сырья и недостаточно строгого соблюдения условий экстракции относительно степени измельчения исходных объектов, количества воды, применяемой для извлечения, сроков нагревания и охлаждения, степени выжимания извлеченных материалов, качества нагревания водяной бани и т. п. Указанный недостаток, а также затрата значительного времени на приготовление лекарств приводят многих исследователей и практиков аптечного дела к стремлению рационализировать приготовление водных вытяжек и ускорить их отпуск населению.

Уже во второй половине XIX века появилась идея получения отдельных настоев и отваров путем разведения водой специально приготовленных концентрированных препаратов. Упоминание о возможности применения концентрированных водных извлечений содержалось уже в первой Российской фармакопее (1866).

Принцип широкого использования разведенных концентрированных извлечений вместо свежеприготовленных настоев и отваров долгое время не получал общего признания. Совсем недавно в большинстве фармакопей мира этот принцип характеризовался как категорически неприемлемый. Причина консерватизма заключается в том, что вопрос далеко не так прост, как представляется на первый взгляд.

Принцип приготовления «настоев» и «отваров» разведением концентрированных извлечений получил широкое признание в фармакопеях, причем в качестве исходных препаратов в разных странах используются различные продукты, начиная с настоек, жидких и сухих экстрактов и кончая специально приготовленными «концентратами».

В настоящее время фармацевтическая промышленность СССР выпускает большое количество жидких и сухих концентратов. К числу этих препаратов относятся:

Extractum Adonidis vernalis fluidum
» » » siccum
» Althaeae fluidum
» » siccum
» Convallariae majalis siccum
» Digitalis siccum

Extractum Helichrysi siccum
» Thermopsidis siccum
» Valerianae fluidum

В зарубежной практике используются Concentratum Glycyrrhizae 1:10, Concentratum Senegae 1:2, Concentratum Thymi 1:2 и др.

В зарубежной практике, кроме заводских методов, часто используют способы аптечной заготовки концентратов по специальным прописям. Для указанной цели применяют настаивание растительных материалов при комнатной температуре и взбалтывании, повторную многодневную мацерацию, перколяционные методики, двойное отваривание и т. д. В качестве экстрагента чистую воду используют редко; чаще всего применяют водно-спиртовые смеси с концентрацией 8—20% (редко более высокой). Некоторые из этих концентраций отличаются выдающейся устойчивостью (ипекакуана), другие являются недолговечными (жидкие сапонинсодержащие концентраты).

Применение концентратов значительно ускоряет приготовление лекарств и повышает производительность труда фармацевтов.

Использование концентратов, прошедших обязательную стандартизацию содержания действующих веществ или биологической активности, обеспечивает получение лекарств с надлежащей концентрацией действующих компонентов или фармакологической активностью.

Согласно ГФХ, при приготовлении настоя или отвара путем растворения экстракта последнего берут в количестве, соответствующем количеству растительного сырья, указанного в рецепте.

Rp.: Codeini phosphatis 0,2
Natrii bromidi 6,0
Inf. rhizomatis et radices Valerianae 180 мл
MDS. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Для изготовления микстуры используют жидкий концентрат корневищ с корнями валерианы (1:2), а также концентраты кодеина фосфата (1:10) и натрия бромид (1:5). В отпускную склянку отмеривают 136 мл дистиллированной воды, 2 мл концентрата кодеина фосфата, 30 мл концентрата натрия бромида и 12 мл концентрата валерианы.

Необходимо отметить, что применение концентратов отличается некоторыми отрицательными моментами. Настои и отвары, полученные из растительных материалов и приготовленные разведением концентратов, обычно имеют внешние различия по цвету и интенсивности окраски, прозрачности и т. п. У потребителей лекарств эти различия часто вызывают сомнения в правильности приготовления лекарства и его доброкачественности. Эти сомнения иногда приводят к необходимости объяснений с больным или его родственниками, требующими очень

большого такта и терпения. Во избежание недоразумений рекомендуется делать на сигнатуре соответствующие отметки о способе приготовления данного лекарства, чтобы при повторении использовать именно этот способ.

Приготовление сложных лекарств, содержащих настои и отвары

Настои и отвары назначаются в качестве различных лекарств не только сами по себе, но и в сочетании с другими лекарственными препаратами. В последнем случае приготовление лекарства состоит по меньшей мере из двух стадий. Сначала готовят необходимое количество соответствующей водной вытяжки, затем в состав полученной жидкости вводят остальные ингредиенты.

Растворимые лекарственные препараты в необходимой последовательности растворяют в совершенно готовом процеженном настое или отваре. Перед помещением в отпускную склянку полученный раствор обязательно процеживают через вату или крупнопористый стеклянный фильтр.

Настойки, жидкие экстракты и другие жидкие препараты, мутнеющие при смешении с настоями и отварами, прибавляют к микстурам, содержащим водные извлечения, в последнюю очередь, чаще всего непосредственно в отпускную склянку. Таким же образом в состав сложных микстур часто вводят сиропы. Однако необходимо иметь в виду, что эти препараты можно прибавлять к настоям и отварам одновременно с другими растворимыми ингредиентами, т. е. до процеживания микстуры. Надлежащая чистота лекарства в последнем случае гарантируется в большей степени.

№ 91. Rp.: Inf. foliorum Digitalis 0,25 100 мл
Tinc. Valerianae 3 мл
MDS. По 1 столовой ложке 2 раза в день

Отвешивают 0,25 г измельченных листьев наперстянки (если сырье не стандартное, расчет его количеств осуществляют по формуле, приведенной выше), помещают навеску в инфундирку, заливают 100 мл холодной дистиллированной воды и настаивают на кипящей водяной бане 15 мин, после чего охлаждают не менее 45 мин, процеживают через ватный тампон в цилиндр, доводят по необходимости до объема 100 мл водой, процеживая ее через тот же тампон, и к помещенному в отпускную склянку готовому настою добавляют прописанное количество настойки валерианы. Склянку оформляют к отпуску.

Нерастворимые лекарственные препараты вводят в состав лекарств, содержащих водные вытяжки, путем суспендирования или эмульгирования. Вытяжки, богатые слизями, например алтейный настой или слизь салепы, обладают повышенной

вязкостью и способностью смачивания (гидрофилизирования) гидрофобных порошков и поэтому стабилизируют многие суспензии. Настои и отвары, содержащие значительное количество сапонинов, эмульгируют жиры и многие жироподобные вещества. Необходимо иметь в виду, что при экстемпоральном приготовлении настоев и отваров из растительных материалов для получения сложного лекарства невозможно использовать бюреточные установки, или, точнее, концентрированные растворы-заготовки. В случае применения указанного приема следовало бы приготовить весьма концентрированные настои или отвары, что, как указывалось выше, в корне противоречит условиям целесообразного экстрагирования и получения высококачественных вытяжек¹. Сказанное не означает, что бюреточную систему нельзя использовать при приготовлении лекарств, содержащих настои и отвары. Это не только возможно, но и широко практикуется с применением соответствующих экстрактов или концентратов, как жидких, так и сухих, специально приготовленных для этой цели, о которых упоминалось выше.

При работе по бюреточной системе надлежащий концентрат сначала разбавляют возможным количеством воды или растворяют в ней и только после этого смешивают с концентрированными солевыми растворами. Смешение неразведенных концентратов или растворение сухих непосредственно в концентрированных растворах солей иногда приводит к выделению нежелательных осадков или мутей.

№ 92. Rp.: Inf. herbae Thermopsidis 0,1 200 мл
Natrii hydrocarbonatis
Natrii benzoatis
Liq. Ammonii anisati aa 1,0
Sirupi Althaeae 20,0
MDS. По 1 десертной ложке 3 раза в день

Объем микстуры составляет 221 мл. Ее готовят с применением сухого экстракта термопсиса (1:1), который помещают в подставку в количестве 0,1 г и растворяют в 170 мл воды. Раствор процеживают в отпускную склянку, содержащую 20 мл 5% раствора натрия гидрокарбоната (1:20) и 10 мл 10% раствора натрия бензоата (1:10), после чего добавляют предварительно смешанные алтейный сироп (20 мл) и напатырно-анисовые капли (1 мл).

№ 93. Rp.: Decocti Salep 200 мл
Bismuthi subnitrat 10,0
Tincturae Opii simplicis gtt. X
MDS.

Вначале готовят отвар (слизь) салепы, после чего с небольшим ее количеством (5—6 мл) растирают висмута нитрат ос-

¹ Запрещается приготовление в аптеках «концентрированных настоев» непосредственно из лекарственного сырья, так как при этом не происходит полного извлечения действующих веществ.

новной, который в виде тонкой суспензии смывают небольшими порциями из ступки в склянку для отпуска. В последнюю очередь добавляют опийную настойку.

Выше отмечалось, что водные вытяжки, особенно в летнее время, легко подвергаются микробиологической порче. Отпуск настоев и отваров, а также большинства содержащих их сложных лекарств производится в сопровождении этикеток: «Сохранять в прохладном месте» и «Перед употреблением взбалтывать».

Настои и отвары, а также лекарства, содержащие их, должны отпускаться свежеприготовленными. Сильное помутнение лекарства при его хранении, развитие колоний плесени, образование на поверхности лекарства характерных пленок, а также развитие кислых, гнилостных, плесневых, сероводородного и других подобных запахов должны рассматриваться как признаки полной непригодности для использования. При отпуске, особенно в летнее время, лекарств, предназначенных для маленьких детей, необходимо особо предупреждать лиц, получающих лекарства из аптеки, об обязательности соблюдения условий их хранения и значении указанных выше признаков непригодности.

СЛИЗИ (MUCILAGINES)

Обособленную технологическую группу водных извлечений составляют так называемые слизи — своеобразные настои из растительных материалов, богатых водорастворимыми высокомолекулярными веществами, известными под названием растительных слизей.

Растительные слизи способны образовывать водные растворы, обладающие весьма высокой вязкостью. Последнее обстоятельство затрудняет извлечение слизи из растительных материалов и вынуждает готовить эти вытяжки из небольших количеств исходных материалов путем продолжительного и сильного взбалтывания чаще всего с водой, нагретой почти до кипения.

Слизь из семян льна (*mucilago seminum Lini*).

Состав: *Seminum Lini* 1,0
Aquae destillatae ebullientis 30,0

В семенах льна слизь содержится только в тонкостенных клетках блестящей кожицы семян и легко извлекается водой. Слизь льняного семени готовят из цельных семян.

Семена всыпают в объемистую склянку с хорошо пригнанной пробкой, обливают кипящей водой и встряхивают в руке или на вибрационном аппарате в течение 15 мин. Полученную слизь процеживают сквозь небольшой кусочек холста. Получается 30 частей густоватой прозрачной бесцветной слизи, кото-

рую не следует доводить до заданной массы доливанием водой.

Иногда рекомендуют перед приготовлением слизи споласкивать семена небольшим количеством холодной воды. Во избежание неопределенных потерь слизи никогда не следует делать эту совершенно ненужную и не приносящую никакой пользы операцию.

Приготовлять эту слизь следует в достаточно объемистых склянках, дающих возможность интенсивного перемешивания жидкости при взбалтывании. Некоторые зарубежные фармацевтики предписывают готовить эту слизь при помощи 30-минутного настаивания при комнатной температуре. Однако применение кипящей воды более целесообразно, так как позволяет получать относительно стерильный препарат. Слизь льняных семян неустойчива в микробиологическом отношении и не выносит длительного хранения.

При назначении в рецепте *Decocti seminum Lini* готовят *Mucilago seminum Lini*.

Слизь алтеевого корня (*Mucilago radicis Althaeae. Infusum radicis Althaeae*).

Состав: *Rad. Althaeae* 6,5
Ag. destill. 130 мл

В соответствии со статьей № 269 ГФХ (из ГФХ слизь алтеевого корня исключена) ее готовят без нагревания, т. е. путем настаивания растительного материала в течение 30 мин при комнатной температуре. В этих условиях в вытяжку переходят только слизистые вещества, балластные же вещества (в основном крахмал) остаются неизвлеченными.

При отсутствии указаний в рецепте слизь алтеевого корня готовят в соотношении 5 : 100, т. е. из 5 г алтеевого корня получают 100 мл слизистого извлечения. Поскольку настой готовят без последующего отжатия растительного материала, лишь процеживая полученную вытяжку через двойной слой марли, Фармакопея и приказ Министерства здравоохранения СССР № 412 от 23 мая 1972 г. (раздел 1, пункт 5) предусматривают увеличение как количества воды, так и количества корня в соответствии с эмпирически рассчитанными коэффициентами. Эти коэффициенты для настоев алтеевого корня равны:

1,05	при соотношении	1 : 100
1,10	»	2 : 100
1,15	»	3 : 100
1,20	»	4 : 100
1,30	»	5 : 100

Примеры: а) *Rp.: Inf. rad. Althaeae* 2,0—100 мл

При получении настоя в соотношении 2 : 100 коэффициент равен 1,10. В соответствии с этим берут $2 \cdot 1,1 = 2,2$ г сырья и $100 \cdot 1,1 = 110$ мл воды.

6) Rp.: Inf. rad. Althaeae 3,0—150 мл

И здесь коэффициент составляет 1,1, поскольку в данном случае также выдерживается соотношение 2:100. Корня берут $3 \cdot 1,1 = 3,3$ г, воды — $150 \cdot 1,1 = 165$ мл.

При получении слизи из жидкого экстракта (концентрата) алтейного корня (1:2) исходят из количества требуемого для приготовления препарата сырья. Так, например, если по рецепту необходимо приготовить 100 мл слизи в соотношении 1:100 (т. е. из 1 г корня), следует взять 2 мл экстракта (концентрата) и довести его до 100 мл водой. Если же необходимо получить 200 мл слизи алтейного корня без указания в рецепте соотношения (т. е. в соответствии с указаниями Фармакопей, 5:100), берут 10 мл экстракта и доводят его до 100 мл водой.

Ниже приводится пример приготовления сложного лекарства, содержащего настой алтейного корня и два других лекарственных компонента (рецепт № 94).

№ 94. Rp.: Dec. rad. Althaeae ex 3,0 100 мл
Natrii hydrocarbonatis 2,0
Sirupi Glycyrrhizae 20 мл
MDS. По 1 столовой ложке 3 раза в день

3,0·1,15 г изрезанного алтейного корня обливают $100 \cdot 1,15 = 115$ мл воды и настаивают при комнатной температуре в течение 30 мин при частом взбалтывании. Полученную жидкость процеживают, не выжимая остатка. В готовом настое растворяют натрия гидрокарбонат и солодковый сироп. Раствор процеживают сквозь вату.

Глава XIV

МАЗИ, ПАСТЫ

МАЗИ (UNGUENTA)

Мази — лекарственная форма для наружного применения, имеющая мягкую консистенцию и способная образовывать на поверхности кожи или слизистой оболочке ровную, сплошную, не сползающую пленку.

Мази — одна из древнейших лекарственных форм, широко распространенная еще в античном мире, где они стали применяться более чем за 3000 лет до н. э. Мази широко использовались Гиппократом, Галеном, Авиценной. Древнейший из известных русских медицинских трактатов, написанный в 30-х годах XII столетия внучкой Владимира Мономаха Евпраксией (Зоей) и содержащий описание способов заготовки, хранения и использования лекарственных веществ, носил название «Мази».

Мази — официальная лекарственная форма. В ГФХ им посвящены специальная общая статья № 709 и пять частных статей. В рецептуре советских аптек мази занимают около 10%.

Медицинское назначение мазей может быть различным. Мази могут служить защитным покровом для кожи, слизистых оболочек и ран, предупреждающим высыхание и защищающим покрытый участок от воздействия воздуха, различных растворов и растворителей, загрязнения пылью, инфицирования микроорганизмами и т. п. Целью применения мазей могут быть также дезинфекция и лечение ран, ожогов и других повреждений кожи, лечение патологически измененных кожи и слизистых оболочек, их питание лекарственными веществами, жирами и другими веществами, удаление волос и т. п.

Наконец, мази могут использоваться в качестве лекарств общего (резорбтивного) действия, при котором содержащиеся в составе мази лекарственные вещества, главным образом антибиотики, гормоны и витамины, всасываются в глубокие слои кожи, подкожную клетчатку, в кровяное и лимфатическое русло.

В зависимости от места назначения различают: 1) собственно мази, или мази дерматологические (наносятся на поверхность кожи); 2) мази для носа; 3) глазные мази; 4) вагинальные мази; 5) уретральные мази; 6) ректальные мази.

Мази наносят на обрабатываемую поверхность путем намазывания, втирания или с помощью повязок. Иногда в полости тела вводят марлевые тампоны, пропитанные мазью. В последние годы практикуется нанесение различных мазей заводского производства при помощи аэрозольных баллонов. Вагинальные, уретральные, ректальные и часто глазные мази применяют обычно с помощью специальных шприцев.

Мази являются сложной лекарственной формой и состоят из лекарственных и вспомогательных веществ. Лишь в очень редких случаях одно и то же вещество обладает одновременно нужным фармакологическим свойством и необходимыми для мази структурно-механическими свойствами (фитостерин, бентонит).

Лекарственные вещества, являясь терапевтически активным компонентом, определяют медицинский смысл назначения мазей. В количественном отношении эта группа обычно составляет меньшую часть мазей.

Вспомогательные вещества в совокупности называются мазевой основой. Это основная часть мази, обеспечивающая ее необходимый объем, консистенцию и соответствующую концентрацию действующих веществ. Между медикаментозной частью мази и ее основой наблюдается весьма сложное взаимодействие, заставляющее рассматривать мазевую основу не как инертный носитель лекарственных веществ, а как важное средство обес-

печения максимального терапевтического действия входящего в состав мази лекарственного вещества.

Терапевтическая эффективность мазей определяется разнообразными причинами. Достоверно установлено, что одно и то же лекарственное вещество, применяемое в составе мази, может оказать совершенно различное по силе проявления терапевтическое действие в зависимости не только от того, как оно введено в мазь, но и от того, с какой мазевой основой оно применено.

Наряду с активным влиянием на проявление терапевтического действия лекарственных веществ мазевые основы также оказывают большое воздействие на их стабильность во время хранения мази. Получение устойчивых, хорошо сохраняющихся мазей возможно лишь при использовании основ, обладающих достаточной химической индифферентностью и устойчивостью к воздействию света, воздуха, влаги, микроорганизмов, температурных факторов и не обладающих выраженной способностью старения.

Свойства основы должны также соответствовать цели назначения мази. Основы, используемые для приготовления мазей, назначенных с целью оказания резорбтивного действия, должны обладать способностью проникать сквозь кожный покров или способствовать такому проникновению лекарственных компонентов. Основы для поверхностно действующих мазей, наоборот, не должны обладать способностью всасываться, не мешая в то же время локальному (местному) действию лекарственных ингредиентов мази.

Помимо перечисленных обстоятельств, учитываемых при оценке мазевых свойств, определенное практическое значение имеет вопрос о легкости удаления остатков мази с белья и поверхности кожи, особенно с ее волосистых участков. Обеспечить столь разнообразные свойства применением какого-либо одного продукта совершенно невозможно. Обычно в качестве мазевых основ используется значительный ассортимент разнообразных веществ природного и искусственного происхождения, что представляет определенную трудность для их классификации. Одним из наиболее распространенных признаков, положенных в основу классификации мазевых основ, является их отношение к растворимости в воде и жирах. Являясь чисто случайным, этот признак позволяет довольно удачно с технологической точки зрения систематизировать и объединить отдельные группы вещества самой различной природы и на первых порах дает возможность составить общее представление об основах для мазей как специальной группе вспомогательных веществ. Учитывая простоту и достаточную распространенность в литературе подобного рассмотрения мазевых основ, в своем изложении мы будем придерживаться классификации, базирующейся на отношении основ к растворимости в воде или жирах.

Согласно этой классификации, различают три группы основ.

- I. Липофильные (гидрофобные) — разнородные в химическом отношении материалы, нерастворимые в воде.

- II. Гидрофильные — также представленные весьма пестрым в химическом отношении ассортиментом веществ.

- III. Гидрофильно-липофильные — различные по составу композиции материалов, смешивающиеся как с жирами, так и с водой.

К мазевым основам, оказывающим, подобно другим группам вспомогательных веществ, существенное влияние на стабильность и кинетику инкорпорированного в них препарата, предъявляют ряд особых требований, включая фармакологическую индифферентность, отсутствие явлений химической и физической несовместимости в отношении лекарственных веществ, стабильность физико-химических свойств в процессе изготовления мазей и при хранении, способность в заданных пределах высвобождать включенные в них препараты, возможность достаточно легко удаляться с поверхности кожи и слизистых оболочек и т. д. Различные мазевые основы в различной степени соответствуют указанным выше требованиям.

Группа липофильных основ объединяет основы собственно жировые, углеводородные и основы на базе полимерных производных кремния (силиконовые основы).

Собственно жировые основы включают в себя природные жиры и растительные масла и продукты их промышленной переработки. Природные жиры и растительные масла являются триглицеридами высокомолекулярных жирных кислот и близки по своему составу к жировым выделениям кожи. В качестве основ для мазей они характеризуются значительной физиологической индифферентностью, способностью всасываться неповрежденной кожей и сравнительной легкостью высвобождения инкорпорированных лекарственных веществ. Однако они метастабильны, легко окисляются при хранении в обычных условиях, практически лишены способности инкорпорировать водные растворы и многие жидкости.

Наиболее известными представителями жировых основ являются свиной жир, гусиный жир, говяжий (бычий) жир и различные растительные масла (см. «Растворители»).

Свиной жир (*Adeps suillus depuratus*).

Продукт белого цвета мягкой нежной консистенции с температурой плавления 34—46 °С. Свиной жир совместим с большой группой препаратов, дает стабильные, легко намазываемые мази, которые также легко смываются теплой водой. Свиной жир всасывается кожей и способствует резорбции инкорпорированных в него препаратов. Недостаток свиного жира как мазевой основы — сравнительно быстро протекающие процессы окислительной порчи жира, сопровождающиеся быстрым повышением кислотного числа и образованием органических перекисей.

Гусиный жир (*Adeps anserinum*). Продукт мягкой консистенции с температурой плавления 26—34 °С, являющийся очень нежной ос-

новой для получения мазей с самыми различными лекарственными веществами. В свое время гусиный жир был излюбленной основой для приготовления мазей, применяемых при отморожениях.

Бычий (говяжий) жир (*Sebum bovinum*). Белый, плотной консистенции «жирный» на ощупь продукт с температурой плавления 42—50 °С, применяемый нередко как добавка к свиному жиру для повышения его твердости. Как мазевая основа по своим свойствам напоминает свиной жир.

Из *растительных жиров* используются подсолнечные, арахисовое, хлопковое, соевое, оливковое, миндальное, персиковое, сливочное, абрикосовое, и другие масла. Однако из-за жидкой консистенции растительные масла непригодны в качестве самостоятельных мазевых основ и применяются, как правило, в составе сложных мазевых основ, представляющих собой сплавы растительных масел с твердыми жирами, восками и другими уплотняющими веществами.

Спермацет (*Spermacetum. Cetaccum*). Твердый, воскообразный продукт, получаемый из спермацетового масла. В связи с твердостью и сравнительно высокой температурой плавления употребляется в качестве уплотнителя для слишком мягких мазевых основ (например, содержащих растительные масла).

Пчелиный воск, желтый (*Cera flava*) или **белый** (*Cera alba*). Он стоек к химическим воздействиям и хорошо сплавляется с жирами, углеводородами и другими восками. Чаще всего в мазях применяют пчелиный воск. Воск, как и спермацет, используется для придания большей плотности слишком мягким основам.

Основными продуктами промышленной переработки жиров и растительных масел, используемых в качестве мазевых основ, являются гидрогенизированные (гидрогенизированные) жиры. Процесс гидрогенизации природных жиров заключается в насыщении двойных связей непредельных кислот моно-, ди-, триглицеридов (в присоединении атомов водорода к углероду по месту двойной связи).

Гидрирование осуществляется в специальных условиях применительно к природе и свойствам жира. Обычно гидрогенирование ведут в реакторах при повышенной температуре (180—240 °С) и давлении, в присутствии катализаторов (обычно медно-никелевых) и при постоянной подаче водорода. Продукты гидрогенизации жиров характеризуются более однородным глицидидным составом и большей стабильностью физико-химических показателей.

В качестве мазевых основ рекомендуются продукты гидрогенизации подсолнечного масла, хлопкового масла, рыбьего жира и некоторые другие с температурой плавления 26—32 °С. При комнатной температуре гидрогенизаты представляют собой продукты мягкой консистенции белого (для гидрогенизата хлопкового масла — слабо-желтого) цвета, лишенные вкуса и запаха. Гидрогенизаты растительных масел совместимы с большинством лекарственных веществ, однако плохо всасываются кожей, а также недостаточно полно и весьма медленно высвобождают включенные в них препараты. В настоящее время в чистом виде гидрогенизаты природных жиров в качестве мазевых основ не применяются.

Углеводородные основы одно время широко использовались в медицинской практике. Они характеризуются высокой стабильностью в процессе хранения и химической индифферентностью. Именно это качество, а также исключительная доступность и дешевизна служили причиной их широкой популярности. Однако практика позволила выяснить ряд нежелательных свойств углеводородных основ: полное отсутствие резорбции этих основ кожей, медленное, непостоянное и неполное высвобождение включенных в них лекарственных веществ, низкую всасываемость, плохую смываемость препаратов и нарушение физиологической функции кожных покровов мазями, приготовленными на углеводородных основах, аллергизирующее влияние, несмешиваемость с водными растворами и т. д.

Наиболее известными углеводородными мазевыми основами являются вазелин, парафин, вазелиновое масло (см. «Растворители»), церезин и нафталанская нефть.

Вазелин белый (*Vaselinum album*) или **желтый** (*Vaselinum flavum*). Это однородная гелеобразная масса без запаха. В химическом отношении вазелин устойчив и индифферентен; в отличие от жиров он не омыляется и не прогоркает, не является питательной средой для микроорганизмов, вследствие чего вазелиновые мази хорошо сохраняются длительное время. Вазелин нейтрален, не раздражает кожу и слизистые оболочки и поэтому широко применяется для получения перевязочных и глазных мазей, а также для мазей слизистых оболочек.

Вазелин является стандартной мазевой основой: согласно указаниям ГФХ, *если врачом основа для мази не обозначена, следует готовить мазь на вазелине*.

Необходимо иметь в виду, что в отличие от жиров вазелин не всасывается кожей и очень медленно и лишь в незначительных количествах передает тканям лекарственные вещества, смешанные с ним. Вазелиновые мази, кроме того, очень трудно смываются с белья, кожи и особенно волос. Этот недостаток обычно уменьшают путем добавления ланолина.

Кроме обычного вазелина, находит применение в качестве уплотнителя слишком мягких основ также тугоплавкая модификация вазелина под названием петролатума (*Petrolatum*), имеющего плотную консистенцию и высокую температуру плавления (выше 60 °С).

Парафин. Парафином называют более или менее твердые микрокристаллические продукты, отличающиеся по температуре плавления. В качестве уплотнителя к мазевым основам применяется твердый парафин (*Paraffinum solidum*).

Лучшей уплотняющей добавкой по сравнению с парафином является **церезин** (*Ceresinum*) — рафинированный озокерит, не образующий, в отличие от парафина, кристаллизующихся сплавов.

Вазелиновое масло, или жидкий парафин (*Oleum vaselini, seu Paraffinum liquidum*), применяется при производстве мазей с нерастворимыми лекарственными веществами, вводимыми в виде суспензии. Искусственный вазелин (*Vaselinum artificiale*) — сплав, получаемый из

твердого и жидкого парафина, церезина и петролатума, входит в состав сложных мазевых основ.

Нафталанская нефть (*Naphtha naphthalani*) применяется не только как компонент мазевых основ (уплотняемых вазелином или парафином), но и как эффективное лечебное средство при ожогах, так как обладает дезинфицирующим и болеутоляющим свойством. Нафталанская нефть входит в состав ряда прописей для лечения чесотки, экзем, зуда, рожевого воспаления кожи, артритов, радикулитов, миозитов.

Силиконовые основы, представляющие собой высокомолекулярные кремнийорганические соединения, являются сравнительно молодой группой основ, апробация которых в нашей стране еще продолжается.

В обычных условиях это бесцветные высоковязкие маслянистые жидкости, не смешивающиеся с водой. Некоторые из продуктов полимеризации окиси кремния, в частности полиэтилсилоксановые жидкости, легко сплавляются с вазелином, церезином, воском и т. д., образуя стабильные мазевые основы. Силиконовые основы обладают высокой стойкостью в процессе хранения, однако из чистых силиконовых масел наблюдаются крайне медленное высвобождение и резорбция инкорпорированных лекарственных веществ. Поэтому они могут быть использованы для получения так называемых покровных мазей, применяемых для защиты кожи от агрессивного воздействия внешней среды. Полиэтиленоксановые и аналогичные им масла в комплексе с другими вспомогательными веществами (эмульгаторы, вода, глицерин и т. д.) могут найти более широкое применение в аптечных условиях для приготовления мазей лечебного назначения. В качестве примера таких композиционных основ на базе полидиэтилсилоксановых масел можно привести следующие:

1. Силиконовая основа	50 г	2. Силиконовая основа	40 г
Вода дистиллированная	49 мл	Вода дистиллированная	50 мл
Желатин	1 г	Эмульгатор	1—10 г

Весьма перспективна композиция на основе полидиэтилсилоконового масла («Эсилон-5»), загущенного 16% аморфной двуокисью кремния (аэросила).

Гидрофильные мазевые основы включают в себя вещества самой различной химической природы, объединяемые общим свойством растворяться или набухать в воде. Мазевые основы, относящиеся к этой группе, характеризуются отсутствием в их составе жировых и жироподобных веществ. После нанесения на кожу мазей, приготовленных на гидрофильных основах, пленки с разной скоростью подсыхают. Подсохшие пленки достаточно упруги и удерживаются на коже необходимое время. Гидрофильные мазевые основы хорошо растворяются или набухают в воде, поэтому легко и быстро смываются с кожи.

По физико-химической природе гидрофильные мазевые основы представляют собой коллоидные системы типа гелей, обла-

дающие малой структурной прочностью (малой величиной предельного напряжения сдвига) и выраженной склонностью к тиксотропному разжижению при механических воздействиях.

Гидрофильные основы дают возможность введения в состав мазей значительных количеств воды и водных растворов. Многие гидрофильные основы, содержащие поверхностно-активные вещества, хорошо абсорбируются кожей и легко отдают ей лекарственные вещества.

Благодаря легкому испарению воды, связанному с поглощением тепла, некоторые мази, приготовленные на гидрофильных основах, характеризуются охлаждающим действием, напоминающим действие влажной повязки.

К гидрофильным мазевым основам относятся полиэтиленоксидные основы, крахмально-глицериновые основы (7 частей крахмала + 93 части глицерина), трагакантно-глицериновые основы (водный студень, содержащий 3% трагаканта и 40% глицерина), желатино-глицериновые основы (1—3% или 10—30% глицерина, остальное — вода), основы из природных глинистых минералов (монтмориллонит, палыгорскит, галлукзит, коалинит и др.), набухающих в воде с образованием гелей, основы с эфирами целлюлозы (метилцеллюлозой и натрий-карбоксиметилцеллюлозой), фитостериновые основы.

При изготовлении мазей на гидрофильных основах на продолжительный срок необходимо добавление в их состав антимикробных агентов — сорбиновой кислоты (0,2%) или бензилового спирта (0,9%).

Полиэтиленоксидные основы представляют собой композиции различной степени полимеризации продуктов окиси этилена. В обычных условиях полиэтиленоксиды — бесцветные, лишенные вкуса и запаха, высоковязкие мазеподобной консистенции продукты, легко растворимые в воде и спирте. Как правило, в качестве мазевых основ применяются смеси твердых и жидких полиэтиленоксидов [например, полиэтиленоксида с молекулярным весом 400 (жидкий) 30 мл и с молекулярным весом 4000 (твердый) — 70 г].

Ценным свойством полиэтиленоксидных основ являются малая чувствительность к смене pH среды, стабильность физико-химических показателей в процессе хранения, неподверженность микробной порче. Наиболее существенный недостаток основ этой группы — высокая гигроскопичность, следствием чего могут быть обезвоживание кожи и слизистых оболочек и довольно широкий круг несовместимостей — многие антибиотики, соли серебра, ртути и т. д.

Крахмально-глицериновая основа, или глицериновая мазь (*Unguentum glycerini*), представляет собой беловатого цвета полупрозрачную, студневидной консистенции массу, легко растворимую в воде и секретах слизистых оболочек. Это последнее обстоятельство способствовало ее длительному применению в

качестве основ для приготовления мазей, наносимых на слизистые оболочки. Согласно ГФХ, крахмально-глицериновую основу готовят путем смешения 7 г пылевого крахмала с равным количеством дистиллированной воды и последующим добавлением 93 г глицерина. Полученную смесь осторожно нагревают на водяной бане при постоянном помешивании до получения однообразной просвечивающейся массы. Крахмально-глицериновая основа нестабильна в физико-химическом отношении.

Желатино-глицериновые основы представляют собой мягкой студневидной консистенции массы, легко плавящиеся и растворяющиеся на коже и слизистых оболочках. Их готовят путем растворения желатина (1—3%) в воде и глицерине (10—30%).

Желатин (*Gelatina medicinalis*) (ГФХ, статья № 309) является продуктом частичного щелочного или кислотного коллагена — основного опорного белка теплокровных животных. Он представляет собой бесцветные просвечивающиеся листочки без запаха, набухает в холодной воде и, растворяясь при нагревании, образует студневидные бесцветные массы. Используется в фармацевтической технологии при приготовлении различных лекарственных форм — мазей, эмульсий, суспензий, таблеток. Желатин и его растворы являются прекрасной питательной средой для микроорганизмов, с чем необходимо считаться при его использовании.

Основы на базе производных метилцеллюлозы представляют собой растворы этих препаратов (преимущественно метилцеллюлозы и натрий-карбоксиметилцеллюлозы) в воде.

Метилцеллюлоза является метиловым эфиром целлюлозы — высокомолекулярного полисахарида, иногда называемого клетчаткой, составляющего основную часть материала клеточных стенок растений (целлюлоза образует как бы скелет растения, сообщая растительной ткани значительную механическую прочность). В чистом виде в природе целлюлоза не встречается. Например, в древесине содержание целлюлозы составляет 40—60%, а в волокнах хлопка — 92—95%. Целлюлоза нерастворима в воде и в органических растворителях. Продукты промышленной переработки целлюлозы растворяются в различных растворителях.

Метилцеллюлоза — зернистый или волокнистый порошок белого или серовато-белого цвета без запаха и вкуса. Метилцеллюлоза нерастворима в спирте, эфире и хлороформе, но медленно набухает в холодной воде, образуя прозрачные или опалесцирующие растворы. В качестве мазевых основ используют 1—3% растворы.

Натрий-карбоксиметилцеллюлоза является натриевой солью поликарбоксиметилового эфира целлюлозы. Это белый зернистый гигроскопичный порошок, хорошо растворимый в воде. В качестве мазевой основы обычно используются растворы натрий-карбоксиметилцеллюлозы 5—7% концентрации. Порошок метилцеллюлозы и натрий-карбоксиметилцеллюлозы хранят в плотно закрытых упаковках.

Мазевые основы на базе производных метилцеллюлозы хорошо поглощаются слизистыми оболочками, легко высвобождают включенные в них лекарственные вещества, стабильны в значительном интервале рН среды, физиологически индифферентны. Недостатком основ этого типа являются наличие довольно широкого ассортимента препаратов, несовместимых с ними, «высыхание» основ, микробное обсеменение. В фармацевтиче-

ской практике метилцеллюлоза и натрий-карбоксиметилцеллюлоза нашли весьма широкое применение не только как компоненты мазевых основ, но и как стабилизаторы, загустители, склеивающие вещества в различных лекарственных формах.

Основы из глинистых минералов — бентониты — представляют собой тонкие порошки, состоящие из смеси различных окислов, главным образом окиси кремния и алюминия, а также окислов других элементов — железа, магния, калия, натрия, кальция и т. д. При смешении бентонитов с водой, глицерином, растительными или минеральными маслами вследствие набухания глинистых минералов образуются продукты мазеподобной консистенции, характеризующиеся высокой физико-химической стабильностью. Химическая индифферентность бентонитовых основ позволяет вводить в них лекарственные вещества самой различной природы. Используя бентонитовые основы, можно готовить так называемые сухие мази в виде дозированных порошков, таблеток и т. д., которые при надобности смешивают с соответствующими растворителями — водой, глицерином, жирными маслами.

Фитостериновые основы готовятся на базе фитостерина. Фитостерин — белый или желтоватый порошок, жирный на ощупь, получаемый в нашей стране при щелочном гидролизе сосновой древесины.

Фитостерин обладает весьма значительным эмульгирующим свойством, образуя в присутствии воды при легком нагревании в соотношении 1:10 или 1:12 однородные сметанообразные массы, фитостерин используется для стабилизации эмульсий. Приводим примерные прописи фитостериновых основ, предложенные отечественными авторами:

1. Фитостерин 12—15 г
Вода 88—85 мл
2. Фитостерин 8 г
Растительное масло 8 мл
Вода 84 мл

Фитостериновые основы оказались особенно эффективными в мазях, содержащих препараты для лечения различных экзем и чешуйчатого лишая.

Гидрофильно-липофильные основы способны смешиваться с гидрофобными веществами и одновременно инкорпорировать водные растворы. В эту большую группу включают основы как безводные, однако способные удерживать значительные количества воды и водных растворов, так и водосодержащие основы эмульсионные мазевые.

Основы, не содержащие воды, — так называемые *абсорбционные основы*, представляют собой безводные комбинации разнообразных компонентов мазевых основ с эмульгаторами, обладающие способностью инкорпорировать воду или водные рас-

творы лекарственных веществ с образованием эмульсий типа В/М.

В качестве абсорбционных мазевых основ используются безводные композиции вазелина, свиного сала, петролатума, вазелинового масла с безводным ланолином и его производными, высокомолекулярными жирными спиртами и другими поверхностно-активными веществами.

Примером абсорбционной мазевой основы, используемой в нашей стране, может служить сплав вазелина с безводным ланолином в соотношении 9:1 для глазных мазей в соответствии 6:4 для мазей с антибиотиками.

Ланолин безводный (*Lanolinum anhydricum*) (ГФХ, статья № 373) представляет собой смесь сложных эфиров высокомолекулярных спиртов и кислот. Это вязкая, желто-бурого цвета масса со специфическим запахом, поглощающая при смешении около 150% воды с сохранением мазеобразной консистенции и 120—140% глицерина. Безводный ланолин обладает достаточно высокой стабильностью и химической индифферентностью. Он способен всасываться кожей и легко сплавляется с жирами, углеводородами и воском. Недостатками безводного ланолина как основы являются высокая вязкость и трудность намазывания, что не позволяет применять его в чистом виде. Обычно безводный ланолин используется как эмульгирующий компонент гидрофобных мазевых основ.

Ланолин способен взаимодействовать с окислами и основными солями тяжелых металлов, а также сенсибилизирует кожу в отношении различных веществ, вызывая аллергические реакции особенно у дерматологических больных. В нашей стране наряду с ланолином используют продукты его переработки, лишенные указанных недостатков — ацетилированное производное ланолина («водорастворимый ланолин»), спирты ланолина — холестерин и его производные и т. д.

Наиболее богатым ассортиментом характеризуются водосодержащие гидрофильно-липофильные основы — эмульсионные основы. Эмульсионные мазевые основы состоят из двух фаз — гидрофильной и гидрофобной, нерастворимых друг в друге, но распределенных по типу эмульсий. Эмульсионные мазевые основы характеризуются наличием трех компонентов: гидрофильной фазы (вода), гидрофобной фазы (жир, углеводород, силикон) и эмульгатора.

Благодаря специфике внутренней структуры эмульсионные мазевые основы обладают рядом весьма ценных свойств: ускоряют всасывание кожей лекарственных веществ из мазей, легко наносятся на кожу и смываются, не препятствуют тепло-газообмену кожи, облегчают инкорпорирование основой как водо-, так и жирорастворимых веществ и т. д.

Наиболее известной эмульсионной основой является водный ланолин (*Lanolinum hydricum*) (ГФХ, статья № 374). Это густая желто-белого цвета вязкая масса, состоящая из 70 частей ланолина безводного и 30 частей воды. Ланолин водный нельзя нагревать: как всякая эмульсионная система при нагревании он расслаивается (если в рецепте не указан вид ланолина, всегда используется ланолин водный).

Для приготовления мазей с калия йодидом, серной простой и скипидарной мази используется эмульсионная основа следующего состава: вазелина 50 г, воды 30 мл, эмульгатора Т-2 10 г. Эмульгатор Т-2 представляет собой смесь сложных эфиров полиглицерина стеариновой и пальмитиновой кислот; это твердая, хрупкая при комнатной температуре масса со слабым своеобразным запахом, плавящаяся при температуре 46—50 °С.

Эмульсионные основы находят все более широкое применение в дерматологической практике благодаря своей способности резко усиливать всасывание кожей лекарственных веществ, входящих в состав мази. Эмульсионные основы типа В/М, нанесенные на кожу достаточно плотным слоем, затрудняют транспирацию кожи и вызывают ее мацерацию и согревание, приводящее к повышенному кровенаполнению кожи. Мацерированная и слегка гиперемизированная кожа в свою очередь отличается повышенной способностью к резорбции лекарственных веществ.

Мази, приготовленные на эмульсионных основах, характеризуются небольшой вязкостью, легко наносятся на кожу и легко с нее удаляются, имеют приятный внешний вид. Их применение благоприятно сказывается на коже: уменьшается сухость, повышается эластичность, снижается воспалительная реакция.

Благодаря подчас значительному содержанию воды эмульсионные основы являются более дешевыми, чем безводные жирные основы.

Важной составной частью эмульсионных основ являются поверхностно-активные вещества (эмульгаторы), обеспечивающие их агрегативную устойчивость. В качестве таковых применяются мыла (водо- и маслорастворимые стабилизирующие соответственно эмульсии типа М/В и В/М), высокомолекулярные алифатические спирты и их производные (натрия лаурилсульфат, эмульгатор № 1¹, эмульсионные воски), циклические спирты и их производные (холестерин, ланолин, спирты шерстяного воска), эфиры многоатомных спиртов (производные глицерина и полиглицерина, производные сорбитана и высших жирных кислот, сены, твины, сорбитанолеат, пентол, жирозахара).

Эмульсионные основы являются одной из наиболее эффективных групп основ и требуют самого широкого распространения в аптечной практике.

Стойкими эмульсионными основами являются предложенные отечественными исследователями сплавы вазелина с олеатом магния, с пентолом (эфир пентаэритрита и олеиновой кислоты), с сорбитанолеатом (эфир сорбита и олеиновой кислоты), включающие различные количества воды. Ассортимент эмульсионных основ исключительно обширен и обусловлен природой и количеством эмульгатора и в меньшей степени характером гидрофобной фазы. Эмульсионные основы нашли особенное распространение в заводских условиях. Выбор той или иной осно-

¹ Эмульгатор № 1, предложенный в 1951 г. П. С. Угрюмовым и В. И. Федоровым, состоит из смеси натриевых солей сернокислых эфиров высокомолекулярных спиртов капалятового жира (15 частей) и свободных жирных спиртов (85 частей).

вы при изготовлении мазей имеет исключительно важное значение как с точки зрения стабильности препаратов, входящих в мазь, так и особенно для проявления терапевтического эффекта. Нередко надлежащее лечебное действие дерматологической мази развивается только при подборе соответствующей данному препарату мазовой основы. В этом отношении показательны мази, содержащие препараты стероидных гормонов, которые оказываются стабильными и эффективными только в случае применения специально подобранных основ.

Общая технология мазей

При отсутствии в рецепте точных указаний относительно концентрации мазей их, согласно требованиям ГФХ, готовят с содержанием лекарственного вещества в количестве 10%, если только не имеется специальных утвержденных официальных прописей. Исключение составляют мази, содержащие вещества, включенные в список А и Б. Если основа для мази впрочем не обозначена, следует готовить мазь на вазелине.

Основной технологической задачей при приготовлении мазей является превращение мазовых компонентов в максимальной однообразную систему, имеющую надлежащую консистенцию, достаточную степень устойчивости, с равномерным распределением по всей ее массе лекарственных веществ.

Выбор способа приготовления той или иной мази зависит от физико-химических свойств лекарственных веществ и применяемой мазовой основы.

В аптечных условиях вещества, входящие в состав мазей-сплавов, а также мазовые основы расплавляют на водяной бане в фарфоровых выпарительных чашках или с помощью лампы ИК-излучения ЦНИИФ. Растирание, растворение лекарственных веществ и их смешивание с мазовыми основами осуществляют в фарфоровых ступках с помощью пестика из того же материала. Фарфоровую чашку и ступку с пестиком следует подбирать соответствующей величины в зависимости от количества мази. При изготовлении большого количества мази в маленькой ступке трудно смешивать ингредиенты и достигнуть однородности мази. Приготовление малого количества мази в большой ступке приводит к значительным потерям.

Ступку с мазью для предохранения от попадания пыли и микроорганизма из воздуха накрывают стеклянной или пластмассовой пластинкой. При отвешивании мазовой основы и переноса ее в ступку пользуются шпателями из нержавеющей стали, пластмассы, рога, фарфора. В зависимости от химических свойств в состав мази веществ и количества мази берут шпатель соответствующего размера, изготовленный из индифферентного по отношению к компонентам мази материала. Так, при изготовлении мазей содержащих йод, соли тяжелых ме-

таллов (например, соли ртути), салициловую кислоту, дубильные и некоторые другие вещества, взаимодействующие с металлом, нельзя пользоваться металлическим шпателем.

Введение лекарственных веществ в мазовые основы. При введении лекарственных веществ в мазовые основы руководствуются следующими общими правилами, приведенными в ГФХ.

1. Лекарственные вещества, легко растворимые в мазовой основе, жирах и жирных маслах, предварительно растирают с небольшим количеством масла или растворяют при осторожном нагревании на водяной бане в части основы, а затем прибавляют остальное количество ее до требуемой массы.

2. Лекарственные вещества, легко растворимые в воде, смешивают с основой, предварительно растворив их в минимальном количестве воды.

3. Лекарственные вещества, нерастворимые или труднорастворимые в основах, предварительно превращают в мельчайший порошок, растирают с небольшим количеством родственной основы жидкости (вазелиновое, жирное масло или вода) или с частью расплавленной основы и затем прибавляют остальное количество основы до требуемой массы.

4. Если лекарственные вещества прописаны в мазях в больших количествах (более 25%), их растирают в мельчайший порошок и тщательно смешивают с предварительно расплавленной основой.

В ГФХ содержатся также дополнительные указания, относящиеся к способам введения некоторых лекарственных веществ в мазовые основы.

Резорцин, пирогаллол и цинка сульфат прибавляют к мазям (кроме глазных) в виде мельчайших порошков после растирания их с небольшим количеством жирного или вазелинового масла, но без растворения или растирания их с водой. Введение этих веществ в растворенном в воде виде (а они растворимы в воде) значительно усиливает их всасываемость, что сопровождается токсическим воздействием на организм.

Включаемые в мази сухие и густые экстракты и опий предварительно растирают с равным количеством спирто-глицериновой смеси (1:3:6).

Летучие вещества вводят в состав мазей в последнюю очередь.

При изготовлении мазей с лекарственными веществами, являющимися в растворе электролитами, не применяют бентонитовых смесей (основы их глинистых минералов).

В зависимости от степени дисперсности и характера распределения в основе лекарственного вещества мази делят на следующие группы:

1) гомогенные мази, в которых лекарственное вещество распределено в основе по типу раствора;

2) суспензионные, или тритурационные, мази, содержащие лекарственное вещество в твердом нерастворимом тонко измельченном виде;

3) эмульсионные мази, содержащие нерастворимую эмульгированную (чаще всего водную) фазу;

4) комбинированные мази, представляющие собой сочетание предыдущих типовых случаев.

Частная технология мазей

Гомогенные мази характеризуются отсутствием межфазной поверхности раздела между лекарственными веществами и мажевой основой.

По способу получения гомогенные мази могут быть в свою очередь подразделены на три типа: мази-сплавы, мази-растворы и экстракционные мази.

Мази-сплавы представляют собой сочетание нескольких плавких взаиморастворимых компонентов. Их получают путем сплавления составных частей, причем в первую очередь расплавляют более тугоплавкие вещества, а потом последовательно прибавляют легкоплавкие компоненты.

Мази-сплавы образуются при сплавлении жиров, восков, углеводородных продуктов, смол, высших жирных кислот, пластмасс и т. д. Сплавление осуществляют на водяной бане в фарфоровых или эмалированных чашках. Жидкие компоненты прибавляют в последнюю очередь. Полученный жидкий сплав необходимо процедить сквозь марлю, ткань или другую частую сетку для удаления механических примесей.

Гомогенизацию мази проводят в нагретой ступке путем перемешивания расплава с помощью пестика до полного охлаждения. После гомогенизации мази становятся мягкими, легко размазываются. Кроме того, при размешивании мази приобретают рыхлую пенистую структуру вследствие инкорпорирования воздуха.

К мазиам-сплавам относятся:

1) нафталанная мазь (*Unguentum naphthalani*) — сплав 70 частей нафталанской нефти (рафинированной), 18 частей парафина и 12 частей петролатума;

2) восковая мазь (*Unguentum cereum*) — сплав 1 части желтого воска и 3 частей подсолнечного масла;

3) спермацетовая мазь (*Unguentum cetacei*) — сплав 1 части белого воска, 2 частей спермацета и 7 частей персикового масла;

4) диахильная мазь (*Unguentum diachylon*) — сплав равных частей свинцового пластыря и вазелина.

Все перечисленные мази служат большей частью основой для мазей более сложного состава.

№ 95. Rp.: Emplastri diachylon 5,0
Ol. Helianthi 10,0
Ol. Menthae piperitae gtt. III
M. f. ung.
DS. Применять при остром насморке

Прописана усложненная диахильная мазь, в состав которой входит свинцовый пластырь, представляющий собой твердую массу, которая плавится при 70 °С. Его расплавляют на водяной бане в фарфоровой чашке и добавляют к нему подсолнечное масло. В это время ступку нагревают в сушильном шкафу. Расплавленную смесь переносят в теплую ступку и перемешивают до полного охлаждения, добавив под конец мятное масло.

Мази-растворы образуются в тех случаях, когда лекарственное вещество обладает растворимостью в основе (например, фенилсалицилат, ментол, хлоралгидрат, анестезин). Для приготовления мази-раствора лекарственные вещества, растертые в тонкий порошок, смешивают с теплой (40—50 °С) мажевой основой до растворения и перемешивают до полного остывания.

Примерами мазей-растворов являются:

1) камфорная мазь (*Unguentum camphoratum*) — раствор 1 части камфоры в сплаве из 6 частей вазелина и 3 частей безводного ланолина;

2) карболовая мазь (*Unguentum carbolisatum*) — 5% раствор фенола в свином жире.

Пример усложненной прописи:

№ 96. Rp.: Anaesthesini 0,25
Mentholi 0,1
Vasellini 20,0
M. f. ung.
DS. Мазь для носа

В теплом вазелине последовательно растворяют анестезин и ментол, после чего гомогенизируют до полного охлаждения ступки. При изготовлении мазей-растворов до рецептов во избежание потери времени на плавление основ и растворение лекарственных веществ целесообразно использовать заранее приготовленные концентрированные полуфабрикаты — мажевые концентраты, разбавляемые основой соответственно требованиям рецепта.

Многие лекарственные вещества, растворимые в жироподобных основах, понижают температуру плавления последних вследствие образования эвтектики (эвтектикой, или эвтектической смесью, называется насыщенная двухкомпонентная смесь, из которой оба компонента могут совместно выделяться в твердом состоянии). Для получения достаточно плотных концентрированных мазей — растворов в состав мажевых основ часто приходится вводить уплотняющие компоненты (ланолин, воск, церезин и т. п.).

Экстракционные мази получают путем извлечения (экстрагирования) различных растительных или животных материалов расплавленной мазевой основой или растительным маслом. Остаток после извлечения, представляющий собой смесь балластных веществ, отделяют процеживанием. Иногда предусматривается оставление нерастворимого остатка в мази. В настоящее время экстракционные мази применяют весьма редко.

Суспензионные (тритурационные) мази. Представляют собой системы, содержащие твердые порошкообразные лекарственные вещества, нерастворимые в мазевой основе и распределенные в ней по типу суспензий.

В виде суспензий в отдельных случаях вводятся также лекарственные вещества, которые растворяются в воде, но образуют едкие, вызывающие сильное раздражение и некроз кожи растворы (резорцин, пирогаллол, цинка сульфат, ртути дихлорид, рвотный камень). В суспендированном состоянии в мази вводят также вещества, требующие для растворения больших количеств воды (натрия тетраборат, борная кислота).

Суспензионные мази готовят путем тщательного растирания лекарственных веществ в мазевой основе. Отсюда их другое название — тритурационные мази.

Особенностью мазиобразных суспензий является высокая степень вязкости дисперсионной среды, исключая отставание суспендированной фазы или ее флокуляцию. В отличие от жидких суспензий при приготовлении суспензионных мазей включение в мазевую основу даже лиофобных (в отношении основы) твердых компонентов обычно не встречает затруднений и не требует применения защитных веществ.

По характеру действия суспензионные мази, в том числе приготовленные на основах, легко проникающих в кожу, являются, как правило, эпидерматическими, т. е. поверхностно, локально действующими. Лишь в редких случаях при растворимости суспендированной фазы в водянистых секретах кожи, ран, язв или других ее повреждений или при взаимодействии нерастворимого лекарственного вещества с мазевой основой или секретами больных тканей (что приводит к образованию продуктов, обладающих сродством к липидам) появляется определенная возможность резорбции.

Терапевтическая активность суспензионных мазей зависит, как правило, от степени дисперсности нерастворимого лекарственного вещества. Следовательно, наиболее важным технологическим моментом является возможно более тонкое измельчение твердой фазы.

Мази должны быть однородными. Для определения однородности мази (по ГФХ) берут 4 пробы по 0,02—0,03 г, помещая их по 2 пробы на предметное стекло. Покрывают вторым пред-

метным стеклом и плотно прижимают до образования пятен диаметром около 2 см. При рассмотрении полученных пятен невооруженным глазом (на расстоянии около 30 см от глаза) в 3 из 4 проб не должно обнаруживаться видимых частиц. Если частицы обнаруживаются в большем числе пятен, определение проводят повторно на 8 пробах. При этом допускается наличие видимых частиц не более чем в 2 пятнах.

Так же, как при изготовлении микстур-взвесей, растирание твердой фазы должно производиться в присутствии жидкостей, понижающих твердость частиц и усиливающих дробящий эффект благодаря расклинивающему действию. Однако вязкие жидкости, каковыми являются мазевые основы, для этой цели не подходят, так как они сильно замедляют движение частиц и требуют больших усилий при растирании. Диспергирование твердой фазы проводят с помощью небольшого количества растительного или минерального масла, специально добавляемого в этом случае, или же при помощи части расплавленной основы.

Выбор технологии зависит от количеств твердой фазы. Если лекарственные вещества входят в мазь в небольших количествах (до 5%), их растирают с небольшим количеством миндального, персикового или подсолнечного масла (если мазь готовится на жировой основе) или с вазелиновым маслом (если мазь готовится на углеводородной основе), после чего к полученной тонкой суспензии частями примешивают основу до общей массы мази, требуемой по рецепту. При больших количествах (от 5 до 25%) лекарственные вещества тщательно растирают с достаточным количеством расплавленной основы (составляющей приблизительно половину массы твердой фазы), после чего примешивают остальное количество основы. В процессе перемешивания необходимо несколько раз снимать массу со стенок ступки и с пестика.

Мази-суспензии с содержанием порошкообразных лекарственных веществ свыше 25% называются пастами и будут рассмотрены ниже.

Типичными представителями суспензионных мазей являются цинковая, ртутная белая, дерматоловая, ксероформная, висмутовая мази. Из тритурационных мазей официнальны ртутная белая мазь (*Unguentum Hydrargyri album*), содержащая 10% амидохлорной ртути в вазелино-ланолиновой основе (2 части вазелина и 1 часть безводного ланолина), ксероформная мазь (*Unguentum Xeroformii*), представляющая собой 10% суспензию ксероформа в вазелине, цинковая мазь (*Unguentum Zinci*) — 10% окиси цинка в вазелине.

Магистральные прописи суспензионных мазей чрезвычайно многообразны. Не рассматривая простейшие случаи, ясные из предыдущего изложения, остановимся на получении сложной многокомпонентной суспензионной мази.

№ 97. Rp.: Hydrargyri amidochloridi 0,5
Bismuthi subnitrat
Xeroformii aa 1,0
Lanolini
Vasellini aa 10,0
M. f. ung.
DS. При немокнущей экземе

В составе данной мази присутствуют три твердых вещества, нерастворимые ни в воде, ни в вазелине, поэтому полученная мазь будет суспензионного типа. Суммарное содержание плотных фаз составляет 2,5 г или около 11% общей массы мази. Это количество слишком велико, чтобы можно было использовать прием растирания порошков с вазелиновым маслом. Последнего понадобилось бы 1,25 г (половинное количество от массы порошков), что составляет более 7% от массы основы. Это количество вспомогательного вещества слишком велико и угрожает ненужным разжижением мази. Правильным приемом будет растирание порошков в подогретой ступке с расплавленной основой.

При растирании нескольких порошков следует начинать с наиболее грубодисперсного лекарственного вещества. Таковым в данном случае является ртуть амидохлорид. Его помещают в ступку, нагретую до 50—60 °С, и тщательно растирают в присутствии 0,2—0,3 г вазелина. К полученной тончайшей пудре прибавляют висмута нитрат основной и еще 0,4—0,6 г вазелина и продолжают растирание. В последнюю очередь в ступку вносят ксероформ, который является высокодисперсным препаратом, практически не нуждающимся в дополнительном измельчении, еще 0,5 г вазелина и смесь перемешивают пестиком.

К полученной однообразной пудре примешивают остаток вазелина и ланолина (по смыслу рецепта — водный) и перемешивают мазь до однообразной массы, время от времени снимая ее со стенок ступки и пестика скребочком. Готовую мазь переносят в отпускную тару.

№ 98. Rp.: Zinci oxydi 10,0
Gelatinae 10,0
Gluceroni
Aq. destill. aa 40,0
M. f. ung.
DS. При воспалении

Окись цинка тщательно растирают примерно с 15 г глицерина в подогретой ступке. В тарированную выпарительную чашку помещают измельченный желатин медицинский (10 г), заливают 40 мл дистиллированной воды и смесь оставляют набухать, после чего добавляют оставшееся количество глицерина. После набухания смесь при помешивании нагревают на водяной бане до полного растворения желатина. Убыль воды пополняют ее добавочным количеством. Приготовленный раствор желатина при тщательном помешивании вливают в рас-

тертую глицерином окись цинка. Еще теплую мазь переносят в отпускную банку, быстро охлаждают и оформляют к отпуску.

№ 99. Rp.: Resorcini 0,6
Acidi salicylici 1,0
Sulfuris pp. 2,0
Cerae flavae 4,0
Ol. Ricini ad 20,0
M. f. ung.
DS. При себорее

В приведенном рецепте выписана трехфазная суспензионная мазь на воско-масляной основе с общим содержанием порошкообразных ингредиентов около 90%. Смесь порошков тщательно растирают с 5—6 г расплава, в котором предварительно растворяют салициловую кислоту.

Эмульсионные мази характеризуются наличием лекарственных веществ, растворимых в воде, или, редко, спирте, глицерине и их смесях. Поскольку также растворы не смешиваются с жировыми основами, получаемые мази представляют собой эмульсии, в которых дисперсионной средой обычно является масляная основа. Дисперсной фазой, помимо водных и других растворов лекарственных веществ, может быть также металлическая ртуть (ртутно-металлические мази).

Большинство мазей-эмульсий содержат эмульгаторы, в силу чего получают достаточно высокодисперсными и устойчивыми. Однако встречаются мази, устойчивые только благодаря высокой вязкости дисперсионной среды. В таких мазах дисперсная фаза состоит из крупных капелек.

Основную группу эмульсионных мазей составляют мази типа В/М. В аптечных условиях в качестве эмульгатора чаще всего применяют ланолин, который по этой причине всегда вводят в основу в большем или меньшем количестве. Эмульгирующими свойствами, но в значительно меньшей степени обладают также спермацет и воск. Воспринимать небольшие количества воды (без эмульгирования) способны и другие жировые основы. Техника приготовления эмульсионных мазей заключается в тщательном смешивании в ступке эмульгатора (обычно ланолина) с водным раствором лекарственных веществ до полного его поглощения, после чего примешивают основу.

По сравнению с жировыми суспензионными мазями мази-эмульсии быстрее проникают в кожу и лекарственные вещества, находясь в водной фазе, оказывают быстрое и сильное действие.

Рецептура эмульсионных мазей достаточно разнообразна, хотя официальной по ГФХ является только одна мазь — амиказоловая 5% (Unguentum Amycasoli 5%), производимая в заводских условиях. Приводим некоторые примеры магистральных прописей.

№ 100. Rp.: Argenti nitratis 0,1

Vinilini

Lanolini anhydrici aa 1,0

Vaselini 8,0

M. f. ung.

DS. Для смазывания трещин как антисептическое

Серебра нитрат является веществом, легко растворимым в воде. Согласно указаниям ГФХ, он должен быть введен в мазь в виде водного раствора. Для его получения достаточно 2—3 капель воды. Растворенный серебра нитрат смешивают с ланолином, а затем с частью вазелина. После этого примешивают винилин (он называется также бальзамином Шостаковского) с остатком вазелина. Отпускают в опечатанном виде.

В соответствии с прописью ГФХ, ранее официальной являлась мазь с калия йодидом (Unguentum Kalii iodidi), приготовляемая следующим образом: 50 г калия йодида и 1 г натрия тиосульфата растворяют в 44 мл воды в ступке, к полученному раствору добавляют 135 г ланолина и размешивают до поглощения всей водной фазы, после чего прибавляют 270 г свиного сала или эмульсионной основы. Мазь тщательно перемешивают. Введение в пропись натрия тиосульфата имеет целью связывание йода, который может выделяться при хранении. В случае использования свиного жира мазь готовят *ex tempore*.

№ 101. Rp.: Protargoli 1,0

Mentholi 0,2

Ephedri hydrochloridi 0,1

Vaselini 8,0

Lanolini 2,0

M. f. ung.

DS. При насморке

В состав мази входят вещества, растворимые в вазелине (ментол), и два вещества, растворимых в воде (протаргол, эфедрина гидрохлорид). Приготовление мази начинают с растворения ментола в вазелине, для чего вазелин расплавляют и растворяют в нем ментол при температуре не выше 50 °С (из-за высокой летучести ментола). Протаргол растирают в ступке с 6—8 каплями глицерина, после чего он почти мгновенно растворяется в 4—5 каплях воды. В полученном протарголовом растворе растворяют эфедрина гидрохлорид; жидкость смешивают с ланолином и ранее приготовленной ментоло-вазелиновой мазью — раствором.

№ 102. Rp.: Collargoli 1,5

Aq. destill. 0,5

Cerae flavae 1,0

Adipis suilli 9,0

M. f. ung.

DS. При пиодермиях

Если в рецепте прописан колларгол, его вводят в мазь в виде гидрогеля. Для этого препарат растирают с водой, после чего добавляют сплав воска со свиным салом в остывшем виде.

№ 103. Rp.: Aethacridini lactatis 0,1

Vaselini

Lanolini anhydrici

Aq. destill. aa 20,0

M. f. ung.

DS. Антисептическая мазь

Сначала в прописанном количестве воды растворяют этакридина лактат, причем в результате образуется полукolloидный раствор. Далее к нему примешивают порциями сначала ланолин, а затем вазелин.

Эмульсионные мази типа М/В в медицинской практике применяются значительно реже. Они представляют собой грубодисперсные водусодержащие мази (вода является непрерывной дисперсионной средой) и характеризуются охлаждающим действием. В силу этого обстоятельства эмульсионные мази с водной дисперсионной средой называют кольдкремами (название пришло из косметики и образовано из английских слов *cold* — холодный, и *cream* — крем).

Примером кольдкрема может служить следующая пропись:

№ 104. Rp.: Cerae albae

Cetacei aa 4,0

Ol. Persicorum 28,0

Aq. destillatae 14,0

Natrii tetraboratis 0,25

Ol. Lavandulae gtt. III

M. f. ung.

DS. Для смягчения кожи

Сначала готовят мазевую основу путем сплавления соответствующих ингредиентов: воска, спермацета, персикового масла. Сплавление производят на водяной бане в фарфоровой чашке. Полученный сплав процеживают в слегка подогретую ступку и растирают пестиком до охлаждения. К растертому сплаву постепенно примешивают заранее приготовленную водную фазу (раствор натрия тетрабората), причем стараются взбить массу до получения рыхлой пенообразной мази. Для получения более устойчивой мази целесообразно через некоторое время, когда мазь совершенно застынет, перемешать ее еще раз для эмульгирования успевших коалесцировать капель. Эфирное масло лаванды прибавляют в последнюю очередь.

Комбинированные (суспензионно-эмульсионные мази). Магистральная рецептура мазей часто бывает представлена сложными прописями, включающими одновременно лекарственные вещества, растворимые в основе, нерастворимые порошкообразные ингредиенты и водные растворы лекарственных веществ. По та-

ким прописям приготавливают комбинированные суспензионно-эмульсионные мази.

Комбинированные мази обычно готовят по типу эмульсионных мазей с последующим введением твердой фазы или путем включения твердого нерастворимого лекарственного вещества в мазевую основу с последующим приготовлением мази-эмульсии.

При добавлении твердой фазы к готовой эмульсионной мази или при первоначальном смешении ее с жиробразной мазевой основой частицы твердого вещества располагаются в мазевой основе рядом с каплями эмульгированной фазы.

Возможен другой технологический вариант, при котором твердая фаза, обладающая гидрофильностью, смачивается сначала водной жидкостью. При последующем смешении полученной водной суспензии с мазевой основой получают комбинированные системы — эмульсии водной суспензии в жировой среде. Частицы твердой фазы в этих случаях оказываются включенными внутрь эмульгированных капель водной фазы, распределенных в свою очередь в жировой фазе. В последнем случае часто получают мази, более активные в терапевтическом отношении, чем в первом случае. Таким образом, технология оказывает существенное влияние на терапевтическую эффективность мази.

№ 105. Rp.: Mentholi
Novocaini aa 0,1
Sol. Adrenalin hydrochloridi (1:100) gtt. X.
Zinci oxydi 0,1
Lanolini 5,0
Vasellini 15,0
M. f. ung.
DS. Мазь для носа

Вначале готовят раствор ментола в расплавленном вазелине при температуре не выше 50 °С. Цинка окись помещают в теплую ступку и тщательно растирают с расплавленным вазелиновым раствором ментола. Полученную первичную пульпу разбавляют остатком вазелинового раствора ментола, после чего образовавшуюся мазь тщательно выбирают скребочком из ступки и помещают на ее край (удобно в углублении носка). В освобожденную ступку помещают новокаин, растворяют его в растворе адреналина гидрохлорида и к полученной жидкости примешивают вначале ланолин, а затем ранее приготовленную суспензионную мазь с цинка окисью.

Оформление и отпуск мазей

Стабильность различных мазей зависит от многих условий: физико-химических свойств основы, чистоты ингредиентов и использованной для приготовления мази посуды, условий хранения (температура, свет, влажность и т. п.), вида тары. Менее

стойкими обычно являются мази, приготовленные на эмульсионных основах, более стойкими — на минеральных и жироподобных основах.

Для отдельных видов мазей устанавливают индивидуальные сроки хранения.

Все мази в соответствии с указаниями ГФХ *следует хранить в хорошо закупоренной таре в прохладном, защищенном от света месте*. Для предохранения мази от расплавления в условиях жаркого климата или высокой температуры окружающего воздуха допускается прибавление к обычной основе до 10% воска, парафина или озокерита с соблюдением установленного процентного содержания лекарственных веществ в готовой мази.

При отпуске необходимо следить, чтобы мази, содержащие ртуть, йод, кислоты, дубильные вещества, не соприкасались с металлическими предметами. Банки для мазей следует подбирать соответствующего объема, чтобы снизу и сверху мази, помещенной в банку, не оставалось пустого пространства.

Мази отпускают из аптек в тубах или банках из фарфора, стекла, пластмассы с крышкой, а мази, содержащие летучие и пахучие вещества, — в широкогорлых банках с корковой пробкой. По сравнению с фарфоровыми и стеклянными банками пластмассовая тара имеет существенные преимущества, поэтому ее применяют все шире. Тубы в аптечных условиях наполняют с помощью простых по устройству шприцевых машинок.

Отпускать мази в банках без крышек («под обвязку») не следует, ибо такая упаковка негигиенична и приводит к быстрой порче мази. Во всех случаях под крышку или пробку необходимо подкладывать пергаментную или парафинированную бумагу. К банке прикрепляют этикетку или сигнатуру оранжевого или розового цвета с надписью «Наружное». Если требуется, то прикрепляют и дополнительную этикетку «Сохранять в прохладном месте».

Мази, содержащие лекарственные вещества, изменяющиеся на свету, отпускают в светонепроницаемой таре.

ПАСТЫ (PASTAE)

Пастами называются суспензионные мази, содержащие порошкообразные лекарственные вещества в количестве свыше 25%. Они характеризуются более плотной и густой по сравнению с обычными суспензионными мазями консистенцией.

При температуре человеческого тела пасты лишь размягчаются, не плавясь, и в силу этого обстоятельства могут длительное время находиться на коже. Применяются пасты при лечении различных кожных заболеваний, а также в зубо врачебной практике.

В зависимости от назначения пасты подразделяют на дерматологические, зубо-врачебные и зубные. Среди дерматологических паст в свою очередь различают лечебные и защитные.

Дерматологические пасты. В соответствии с указаниями ГФХ пасты готовят путем смешивания порошкообразных лекарственных веществ с расплавленной основой. Добавления жидкостей для растирания лекарственных веществ избегают, так как это приводит к размягчению пасты.

Нерастворимые твердые лекарственные вещества, входящие в пропись пасты, растирают в мельчайший порошок, смешивают в нагретой ступке и постепенно, при помешивании, добавляют к ним расплавленную основу. Если количество входящих в состав пасты порошков слишком велико, то может наблюдаться явление обращения фаз, проявляющееся рассыпанием смеси вследствие того, что жир перестает быть сплошной фазой и превращается в мелкие частицы, прилипающие к частицам порошка, который превращается из дисперсной фазы в дисперсионную среду.

№ 106. Rp.: Acidi salicylici subtilissimi 2,0
Zinci oxydi 25,0
Amyli 25,0
Vaselini flavi 48,0
M. f. pasta
DS. Паста салицилово-цинковая

Растертую в мельчайший порошок салициловую кислоту и цинка окись, также растертую, тщательно смешивают в нагретой фарфоровой ступке с небольшим количеством расплавленного процеженного вазелина. К массе примешивают крахмал и остальное количество слегка подогретого вазелина. Все тщательно перемешивают до получения однородной массы.

№ 107. Rp.: Acidi borici
Natrii tetraboratis aa 7,0
Acidi salicylici 1,4
Zinci oxydi 30,0
Talci 28,0
Hexamethylenetetramini
Formalini aa 3,5
Plumbi acetatis 0,13
Glycerini 12,0
Ol. Menthae 0,3
Aquaе destillatae 7,0
M. f. pasta
DS. При нейродермите

Борную кислоту, натрия тетраборат, салициловую кислоту, цинка окись, тальк, гексаметиленetetрамин и свинца ацетат, тщательно растертые в мельчайшие порошки, смешивают по правилу смешения. К полученной порошкообразной смеси постепенно небольшими порциями прибавляют смесь формалина, воды и глицерина и растирают до получения пасты однородного

состава. К готовой пасте добавляют мятное масло и тщательно растирают.

Зубо-врачебные пасты представляют собой смесь порошкообразных веществ, к которым добавлена жидкость, до консистенции пасты. Применяют зубо-врачебные пасты в стоматологической практике для введения в полости больных зубов, иногда для пломбирования каналов.

Из жидкостей применяют, как правило, глицерин или гвоздичное масло, реже другие жидкие вещества.

№ 108. Rp.: Acidi arsenicosi anhydrici 1,0
Novocaini 1,0
Ol. Caryophyllorum q. s.
M. f. pasta
DS. Паста мышьяковистая

Тщательно растертые в мельчайший порошок мышьяковистый ангидрид и новокаин смешивают в маленькой стеклянной ступке или на стеклянной пластинке с гвоздичным маслом, добавляемым по 1 капле до получения густой массы. Отпускают в опечатанном виде (список А).

№ 109. Rp.: Anaesthesini 0,5
Camphorae 0,3
Norsulfazoli
Streptocidi
Amidopyrini aa 0,75
M. f. pulv. Adde:
Ol. Camphorati 10% 3,0
ut fiat pasta
DS. Для лечения пульпитов

Прописана зубо-врачебная паста на основе камфорного растительного масла. Приготавливают смесь всех порошкообразных ингредиентов, которую затем тщательно растирают с камфорным маслом. При этом анестезин и камфора частично растворяются.

Зубные пасты — гигиеническое средство для ухода за полостью рта. Содержат в основном (как и зубные порошки) кальция карбонат, часто с примесью магния карбоната основного и водный глицерогель (трагакант, агар-агар и т. п.). Для улучшения запаха и вкуса добавляют мятное масло, иногда с другим эфирным маслом и ментолом. Порошки вводят в пасту в тончайшем виде, чтобы при пользовании не повредить зубную эмаль.

В настоящее время зубные пасты изготовляют на парфюмерных фабриках.

Оформление и отпуск паст. Аналогично оформлению и отпуску мазей.

ЛИНИМЕНТЫ (LINIMENTA)

Линиментами (лат. *linere* — мазать, натирать), или втираниями, называется обособленная группа жидких лекарств для наружного употребления, применяемых чаще всего путем втирания в кожу. Иногда линименты рассматривают как категорию жидких мазей. Однако эта точка зрения не всегда соответствует действительности. Большинство линиментов — это текучие жидкости, обладающие различной степенью вязкости — от легкоподвижных до имеющих консистенцию жидкой сметаны или густых сливок.

Небольшая часть линиментов обладает сравнительно плотной консистенцией и представляет собой механически непрочные системы, легко плавящиеся при температуре человеческого тела. Смысл назначения линиментов чаще всего сводится к раздражающему или, наоборот, анальгезирующему действию. Реже имеется в виду вяжущее, противовоспалительное, высушивающее, инсектицидное или дезинфицирующее действие.

По физико-химической природе линименты представляют собой дисперсные системы, образованные в жидких дисперсионных средах.

С технологической стороны линименты не отличаются (если не говорить о своеобразном ассортименте исходных материалов) специфическими особенностями и являются группой жидких или легко разжижающихся лекарств, объединенных лишь общностью применения, но не производственными признаками. Многие линименты отличаются высокой степенью устойчивости при хранении и относятся к числу препаратов массовой заводской заготовки.

По характеру дисперсионной среды линименты (с небольшим упрощением) удобно классифицировать на четыре группы: жирные — *Linimenta pingua*, спиртовые — *Linimenta spirituo-sa*, мыльно-спиртовые — *Saponimenta*, вазолименты — *Vasolimenta*.

Жирные линименты. Эта группа втираний характеризуется наличием в их составе какого-нибудь жира или жироподобного вещества. Чаще всего используются жирные масла или приготовленные на них растворы, гораздо реже парафиновое масло, славы вазелина или ланолина.

Жирные линименты могут быть гомогенными или гетерогенными.

Гомогенные жирные линименты могут содержать хлороформ, скипидар, метилсалицилат, эфир и разнообразные медикаменты, растворимые в жирах или их смесях с перечисленными веществами. Примерами гомогенных жирных линиментов являются хлороформное масло, салинимент, сложное

скипидарное втирание и т. п. Приготовление их не требует специальных пояснений.

Oleum Chloroformii
(хлороформное масло)

Chloroformii 1,0
Olei Helianthi 2,0
Смешивают

Salinimentum
(салинимент)

Methyl salicylatis 1,0
Olei Hyoscyami 3,0
Chloroformii 1,0
Смешивают

Linimentum terebinthinae compositum
(сложное скипидарное втирание)

Olei Hyoscyami 2,0
Olei Terebinthinae 2,0
Chloroformii 1,0
Смешивают

Пример более сложных препаратов:

№ 110. Rp.: *Mentholi* 1,0
Camphorae 2,0
Lanolini anhydrici 3,0
Olei Helianthi ad 50,0
MDS. Втирать в кожу воспалительного сустава

44 г подсолнечного масла сплавляют в фарфоровой чашке на водяной бане с 3 г безводного ланолина. В теплом сплаве растворяют камфору и ментол. Полученную жидкость сливают в склянку с не очень узким горлом и закупоривают.

Вместо растворения камфоры в состав жидкости можно ввести 20 г камфорного масла (10% камфоры), уменьшив количество подсолнечного масла до 26 г. Данный линимент может быть отнесен к числу гомогенных лишь условно. При охлаждении сплава из него выкристаллизовываются компоненты ланолина, образуя систему, близкую к студням.

Среди гетерогенных линиментов различают суспензионные и эмульсионные жирные линименты.

Суспензионные жирные линименты представлены весьма небольшим ассортиментом вследствие трудности равномерного распределения твердых осадков в вязких жирных средах при взбалтывании. Примером таких линиментов может служить бальзамическая мазь Вишневского.

№ 111. Rp.: *Xeroformii*
Picis liquidae aa 3,0
Olei Ricini 100,0
MDS. Мазь Вишневского

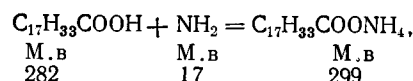
В ступке тщательно растирают ксероформ с примерно половинным количеством дегтя, после чего добавляют оставшееся количество дегтя, тщательно перемешивают и постепенно добавляют при растирании касторовое масло. Банку с мазью оформляют к отпуску.

Значительно более важную группу представляют эмульсионные жирные линименты, которые могут иметь структуру эмульсий типа М/В и В/М.

Linimentum volatile. Linimentum ammoniatum (летучая или аммиачная мазь).

№ 112. Rp.: Ol. Helianthi 74,0
Liquoris Ammonii caustici 25,0
Ac. oleinici 1,0
MDS.

Олеиновую кислоту смешивают с подсолнечным маслом. К раствору прибавляют напатырный спирт и смесь сильно взбалтывают. При взаимодействии oleиновой кислоты с аммиаком образуется oleат аммония, т. е. аммиачно-олеиновое мыло, выполняющее роль эмульгатора:



где М. в. — молекулярный вес.

При этой реакции на 1 г oleиновой кислоты расходуется лишь 0,0603 г аммиака, поэтому линимент содержит большое количество свободного аммиака, обеспечивающего сильно щелочную реакцию смеси и резкое раздражающее действие препарата.

Летучая мазь представляет собой однообразную бело-желтую жидкость с сильным аммиачным запахом, имеющую консистенцию сливок. Вследствие постепенной потери аммиака от улетучивания во время хранения летучую мазь можно приготовить только на весьма непродолжительное время.

Летучая мазь применяется в качестве сильного раздражителя кожи как в чистом виде, так и в составе разнообразных сложных линиментов.

Спиртовые линименты. В качестве спиртовых линиментов используются лекарственные спирты, их смеси, а также различные приготовленные по мере надобности спиртовые растворы лекарственных препаратов. В состав этой группы линиментов часто входит настойка стручкового перца.

Linimentum Capsici
compositum
(сложный перцовый линимент)
T-rae Capsici 3,0
Spiritus camphorati 2,0
Liquoris Ammonii
caustici 1,0
Смешивают

Linimentum Capsici
camphoratum
(камфорно-перцовый линимент)
T-rae Capsici
Spiritus camphorati
аа
Смешивают

Сапонименты. В состав сапониментов входят спиртовые растворы мыла, играющие роль дисперсионной среды.

При втирании в кожу эта группа линиментов вызывает эмульгирование кожного жира, поэтому быстро и глубоко проникает в толщу кожи, увлекая за собой растворенные в них лекарственные вещества. В терапевтическом отношении мыльные линименты отличаются быстро наступающим и обычно резко выраженным действием, вызывают разбухание кожного слоя и разрыхляют эпидермис.

В зависимости от характера мыла различают две группы сапониментов — жидкие, содержащие калийное мыло, и плотные, студневидные, содержащие натриевое мыло.

№ 113. Rp.: Camphorae 3,0
Ol. Hyoscyami
Ol. Terebinthinae аа 10,0
Spiritus saponati 30,0
MDS. При миозитах

Камфору растирают в слегка подогретом беленном масле. К раствору прибавляют скипидар и мыльный спирт, и жидкость сильно взбалтывают. Получается эмульсионный (М/В) линимент.

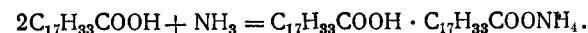
Вазолименты (от linimentum olei vaselini) — разновидность линиментов, приготовляемых на основе вазелинового масла. В свое время вазолименты были созданы в результате стремления получить препарат, обладающий свойствами жирных линиментов и одновременно высокой устойчивостью при хранении. Вследствие содержания вазелинового масла вазолименты не приобретают прогорклого запаха и в большинстве случаев допускают возможность заготовки на длительное время.

Сложные вазолименты представляют собой растворы различных препаратов, растворимых в жирах, в обыкновенном или простом вазолименте.

Vasolimentum simplex
(простой вазолимент)
Acidi oleinici 30,0
Liquoris. Ammonii caustici spiri-
tuosi 10,0
Olei vaselini flavi 60,0

Vasogenum liquidum
(жидкий вазоген)

Олеиновую кислоту растворяют в спиртовом растворе аммиака (10%). К раствору прибавляют вазелиновое масло. Вазолимент — прозрачная желто-бурая маслянистая жидкость. Легко смешивается с жирными маслами, хлороформом, эфиром, бензином. При смешении с водой образует эмульсии, при нагревании теряет аммиак. При взаимодействии oleиновой кислоты с аммиаком образуется неустойчивое кислое аммиачно-олеиновое мыло:



Стехиометрический расчет показывает, что почти половина (44,7%) oleиновой кислоты, входящей в состав вазолимента,

остаётся не нейтрализованной и принимает участие в образовании кислой части мыла.

Несмотря на очень малую растворимость вазелинового масла в спирте, в результате выполнения рецепта получается гомогенный раствор вследствие солюбилизации масла. Совершенно необходимым условием получения прозрачного препарата является, как уже отмечалось, применение спиртового раствора аммиака. Благодаря наличию мыла вазолимент хорошо резорбируется кожей и передает ей растворенные в нем лекарственные вещества.

Сложные вазолименты получают путем растворения соответствующих лекарственных препаратов в простом вазолименте. Наиболее употребителен йод-вазоген, содержащий 10% йода и получаемый растворением кристаллического йода.

Глава XVI

ПИЛЮЛИ (PILULAE)

Пилюли — дозированная лекарственная форма для внутреннего применения, имеющая вид шариков массой от 0,1 до 0,5 г, приготовленных из однородной пластичной массы (ГФХ, статья № 535). Пилюли массой более 0,5 г называются болюсами (boli), менее 0,1 г — гранулами (granulae). Болюсы применяются преимущественно в ветеринарной фармации, а гранулы — в гомеопатии.

При попадании в желудочно-кишечный тракт после проглатывания пилюли подвергаются медленному растворению или распадению и высвобождают заключенные в них лекарственные вещества, оказывающие местное или резорбтивное действие.

Название этой лекарственной формы произошло от латинского слова *pila* — шар. Пилюли широко применялись в древности. Они описаны в египетских папирусах, в трудах Авиценны. Их популярность объясняется удобством и совершенством как лекарственной формы для того времени. Возможность точного дозирования, широкая индивидуализация прописей, надежная маскировка вкуса и запаха лекарственного вещества, возможность введения в состав пилюль жидких веществ (скипидар, деготь, густой экстракт мужского папоротника и др.), удобство приема (проглатывание) обеспечили пилюлям существенные преимущества перед многими другими лекарствами. Однако с введением в медицинскую практику таблеток, капсул и других новых лекарственных форм они постепенно стали терять свое значение. В настоящее время удельный вес пилюль в рецептуре аптек не превышает 5%.

В аптечной технологии пилюли занимают особое место. В отличие от других лекарственных форм фармацевт при их изго-

товлении не только выполняет указания врача, но и в большинстве случаев (когда в рецептуре указаны только лекарственные вещества) самостоятельно подбирает соответствующие вспомогательные вещества, необходимые для образования пилюльной массы.

Все вещества, входящие в состав пилюль, по их значению можно разделить на две группы — лекарственные и вспомогательные вещества. Их соотношение в массе пилюль колеблется от 1:1 до 1:5.

Обычными вспомогательными веществами при изготовлении пилюль в аптеках являются вода, спирт, глицерин (для растворения основных и вспомогательных веществ), глицериновая вода (*Aqua glucerinata*), представляющая собой смесь равных количеств фармакопейного глицерина и дистиллированной воды, а также сахарная вода (смесь равных количеств воды и сахарного сиропа) и сахарный сироп (последние жидкости, помимо растворяющей способности, характеризуются и определенными клеящими свойствами).

Вода является основным растворителем при изготовлении пилюльных масс; другой растворитель используется лишь в тех случаях, когда с его помощью можно приготовить пилюльную массу лучшего качества. Этиловый спирт применяют для приготовления пилюльных масс, содержащих смолы, поскольку последние в воде не растворяются. Спирт следует добавлять понемногу с осторожностью, в противном случае пилюльная масса может стать слишком жидкой и потерять свои пластические свойства. В случаях, когда пилюльная масса включает много твердых компонентов, применяют глицерин, как правило, в виде глицериновой воды, которая не только является хорошим пластификатором, но и предотвращает преждевременное высыхание пилюльной массы.

В качестве наполнителей, способствующих получению пилюльной массы надлежащей массы (веса) и объема и одновременно обладающих склеивающими свойствами, применяют сахарозу, различные растительные порошки (порошки солодкового корня, одуванчика, полыни, алтея, крахмал, белую глину, магнезия окись, молочный сахар и т. д.), а также вспомогательные вещества, обладающие в основном в присутствии растворителей высокой склеивающей способностью и свойствами сохранять эластичной пилюльную массу — альгиновую кислоту, агар, гуммиарабик, трагакант, желатозу, пшеничную муку, декстрин, сухой экстракт солодкового корня, порошок плодов шиповника, бентониты и т. д.

Альгиновая кислота, агар, камеди и декстрин, связывающие воду, позволяют получать хорошие массы даже в случаях, когда содержание воды в последних весьма велико. Растительные экстракты не только хорошо пластифицируют пилюльные массы, но и замедляют их высыхание, что имеет большое значение

для выделки пиллюль. Глинистые минералы (бентониты, белая глина) применяют как подсушивающие средства.

Мука пшеничная (*Farina tritica*) вследствие содержаний клейковины (растительные белки) позволяет готовить пиллюли из лекарственных веществ, трудно включающихся в пиллюльные массы (экстракт мужского папоротника, скипидар и т. д.). Это одно из лучших связывающих веществ при изготовлении пиллюль.

Экстракт солодкового корня сухого (*Extractum Glycyrrhizae siccum*) представляет собой буровато-желтого цвета порошок сладкого вкуса (ГФХ, статья № 260). Обычно при изготовлении пиллюль применяется совместно с порошком солодкового корня.

Сахар молочный (*Saccharum lactis*) — кристаллический порошок белого цвета, слабосладкого вкуса, хорошо растворимый в воде (ГФХ, статья № 589). Обладает в отличие от сахарозы невысокой гигроскопичностью, а также полностью ($1,52 \text{ г/см}^3$), близкой по величине к плотности большинства алкалоидов.

Глина белая (каолин) (*Bolus alba*) — жирный на ощупь порошок, имеющий белый с легким серовато-бежевым оттенком цвет. Не растворяется в органических растворителях и воде. С последней способен образовывать пластичные массы.

Магния карбонат основной (*Magnesii subcarbonas*) — легкий белый порошок, нерастворимый в воде. Способствует получению упругих, микропористых масс при смешении с водой, гигроскопичными порошкообразными веществами и жировыми массами.

Альгиновая кислота (*Acidum alginicum*) — продукт переработки ламинариевых морских водорослей. Аморфный порошок кисловатого вкуса, без запаха. Обладает способностью сильно набухать в воде. При смешении с рядом компонентов пиллюльной массы придает ей свойство упругости.

Порошок плодов шиповника в присутствии воды образует также пластичную массу, пригодную для выделки всех типов пиллюль. Следует напомнить, что вспомогательные вещества растительного и животного происхождения, используемые в производстве пиллюль аптечным способом, легко подвержены микробной порче и, будучи весьма сложными по химической природе, способны взаимодействовать с различными компонентами пиллюль, включая действующие вещества, что может обусловить изменение их активности.

Пиллюли — характерные пластичные тела, необратимо деформирующиеся под воздействием определенной силы. Однако в соответствии с требованиями ГФХ они должны обладать и некоторой упругостью с тем, чтобы сохранить свою шарообразную форму при хранении.

Свойства пластичности пиллюлям придают главным образом вспомогательные вещества, в качестве которых при изготовлении пиллюльной массы могут употребляться вода, спирт, глицерин, сахарный сироп, мед, густые экстракты (солодкового корня, полыни, одуванчика), крахмал, декстрин, сахар, порошок солодкового корня, абрикосовая и аравийская камеди, пшеничная мука, альгиновая кислота, белая глина, бентониты, алюминия гидроокись и др.

Исходя из роли указанных веществ в пиллюльной массе, можно условно разделить их на следующие группы (табл. 11).

Таблица 11

Вспомогательные вещества, применяемые для приготовления пиллюльной массы

Растворители и жидкие компоненты, поддерживающие необходимую влажность пиллюль	Вещества, связывающие и эмульгирующие жидкости, склеивающие гидрофобные твердые частицы	Порошкообразные вещества, уплотняющие массу до пластического состояния и увеличивающие пластичность слишком упругих масс
Вода	Абрикосовая и аравийская камеди	Растительные порошки
Спирт	Декстрин	Крахмал
Глицерин	Альгиновая кислота	Свекловичный сахар
Глицерин (1 часть) + вода (2 части)	Экстракт солодки и другие растительные экстракты	Молочный сахар
Сахарный сироп	Мука	Крахмально-сахарные смеси
Сироп + вода	Шиповник в порошке	Бентонит
Сироп (1 часть) + глицерин (1 часть)		Белая глина
+ вода (8 частей)		
Мед		Алюминия гидроокись

В указанном делении есть определенные допуски, поскольку некоторые вспомогательные вещества могут носить смешанный характер. Например, мука содержит сильно гидрофильную, способную к набуханию клейковину и одновременно слабо гидрофильный при комнатной температуре крахмал. Последний будет выполнять роль уплотняющего вещества и одновременно понижать высокую упругость клейковины.

В равной степени это относится и к растительным порошкам, поскольку они наряду с веществами, образующими клейкие и вязкие растворы (пектины, слизи), содержат много нерастворимых и ненабухающих частиц (крахмал, части различных тканей растения), которые являются типичными пластификаторами.

Если суммарное количество выписанных медикаментов на 1 пиллюлю меньше 0,1 г, то средняя масса пиллюль принимается равной 0,2 г. В этом случае густого экстракта берут $\frac{1}{3}$ — $\frac{1}{4}$, сухого — $\frac{1}{5}$ — $\frac{1}{6}$, порошка плодов шиповника и пшеничной муки — $\frac{1}{3}$ от предполагаемого количества пиллюльной массы. Если твердых лекарственных веществ больше 0,1 г, то следует рассчитать количество склеивающих веществ. Что касается консистентных веществ, то их добавляют лишь в случаях, когда пиллюльная масса получается слишком мягкой.

Общие требования к пиллюлям. Пиллюли должны иметь правильную шарообразную форму, не изменяющуюся при хране-

нии (колебания в массе отдельных пилюль не должны превышать $\pm 5\%$). Пилюльная масса должна быть пластичной и однородной. В разрезе пилюли должны быть также однородны. Поверхность пилюль должна быть сухой и гладкой.

Одним из основных требований к доброкачественности пилюль является их распадаемость, так как прохождение пилюль в неизменном виде через желудок может привести к тому, что содержащиеся в них лекарственные вещества не окажут должного лечебного действия. Исключение составляют пилюли предназначенные для распадаения в кишечнике с целью оказания лечебного действия именно в этом отделе желудочно-кишечного тракта.

В ГФХ предусматривается следующая проба на распадаемость. В коническую колбу емкостью 100 мл помещают 1—2 пилюли и прибавляют 50 мл воды температуры $37 \pm 2^\circ\text{C}$. Колбу медленно покачивают 1—2 раза в секунду. Оценку распадаемости производят на основании не менее трех определений. Пилюли считаются распавшимися, если все взятые для испытания пилюли растворились, или превратились в рыхлую массу, или распались на мелкие части. Пилюли должны распадаться не более чем за 1 ч. Пилюли, покрытые кишечнорастворимыми оболочками, не должны распадаться в течение 2 ч в кислом растворе пепсина и после промывки водой должны распадаться в щелочном растворе панкреатина в течение не более 1 ч.

Общая технология пилюль

Технологический процесс изготовления пилюль складывается из следующих стадий: 1) подготовки лекарственных веществ; 2) приготовления пилюльной массы; 3) формования пилюльного стержня; 4) разделения стержня на дозы; 5) формования и отделки пилюль; 6) обсыпки пилюль или покрытия их оболочками.

Для приготовления пилюль необходимы фарфоровая ступка с пестиком и пилюльная машинка с принадлежностями (дощечка, ролик и счетный треугольник) (рис. 25). При получении пилюль, содержащих взаимодействующие с металлами вещества (соли серебра, ртути, золота, меди, сильные окислители), не следует применять металлических инструментов.

Подготовка лекарственных веществ. Твердые лекарственные вещества вводят в состав пилюльной массы в виде мельчайших тщательно перемешанных порошков или в виде растворов. Смешение порошкообразных лекарственных веществ производят по общим правилам смешения порошков.

Если в состав пилюль входят ядовитые или сильнодействующие лекарственные вещества (которые, как известно, прописывают в незначительных количествах), то для лучшего распределения в пилюльной массе их предварительно растворя-

ют в воде, спирте, глицериновой воде или другом подходящем растворителе. Нерастворимые вещества тщательно растирают в мельчайший порошок с сахаром или же применяют в виде заранее приготовленных тритураций.

Жидкости, не смешивающиеся с водой, должны быть предварительно эмульгированы экстрактом

солодкового корня или абрикосовой камедью. Основная задача при подготовке лекарственных веществ — привести их в состояние, позволяющее получить однообразную смесь.

Приготовление пилюльной массы. Эта стадия является важнейшей, предопределяющей возможностью и удобством выполнения всех последующих стадий.

К подготовленной смеси лекарственных веществ добавляют вспомогательные вещества для получения однообразной тестообразной пластичной массы, достаточно прочной на разрыв, в меру упругой и не прилипающей к стенкам ступки, пестик и пальцам. Следует подчеркнуть, что для приготовления именно такой смеси необходимы определенный опыт, сноровка и внимание.

При выборе вспомогательных веществ надо следить за тем, чтобы они не взаимодействовали с лекарственными веществами и друг с другом и не образовывали массу, не растворимую или не распадающуюся в желудочно-кишечном тракте.

Наиболее удобно к смеси лекарственных веществ вначале прибавлять жидкие лекарственные вещества: воду, глицериновую воду, спирт, мед, густые экстракты и т. д. — до получения мягкой, легко перемешиваемой массы. К последней постепенно добавляют порошкообразные вспомогательные вещества. Смесь непрерывно тщательно уминают пестиком.

Из медикаментов, обладающих окислительными свойствами (серебра нитрат, калия перманганат), готовят пилюльную массу с добавлением неорганических вспомогательных веществ — каолина, бентонита, алюминия гидрооксида. Готовая масса должна иметь вид однообразного, не липнущего теста.

Слишком мягкие массы уплотняют прибавлением порошкообразных вспомогательных веществ (небольшое количество камедей, крахмала, каолина, сахаров, растительных порошков и т. д.).

Рассыпчатые массы склеивают добавлением экстрактов, декстрина, муки и т. п.

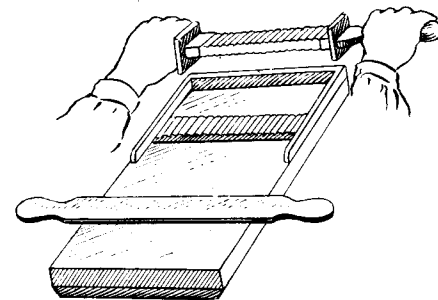


Рис. 25. Пилюльная машина.

Дозировать жидкие и особенно порошкообразные компоненты следует осторожно. Избыток жидких веществ приводит к получению слишком объемистых или излишне мягких масс. Избыток порошкообразных ингредиентов дает чересчур жесткие, сухие, трудно сминаемые и трудно исправляемые массы. Их приходится улучшать добавлением воды, глицерина, спирта, сиропа, густых экстрактов. Примешивание жидких компонентов к таким массам требует больших усилий и значительного времени.

Готовую пилюльную массу, собравшуюся на пестике, снимают целлулоидной пластинкой или пергаментной бумагой (но не какой-либо другой бумагой, иначе она поглотит много жидкости из массы) и сквозь пергамент сминают в комок. Последний взвешивают на ручных весах, величины отмечают на рецепте. Одновременно на рецепте делают отметку об использовании вспомогательных веществ. Эти пометки необходимы для приготовления идентичной массы при повторении лекарства.

Формирование пилюльного стержня. Взвешенную массу с помощью целлулоидной пластинки, целлофана или пергамента переносят на столик пилюльной машинки и при помощи дощечки раскатывают в ровную цилиндрическую палочку, совершая движение взад — вперед. Когда палочка приобретает форму цилиндрического стержня, раскатывание прекращают — пилюльный стержень готов.

По длине пилюльный стержень должен точно соответствовать длине ножа пилюльной машинки. Неодинаковая толщина стержня приводит к получению неодинаковых по размеру пилюль и вследствие этого к неправильной дозировке лекарственных веществ, что недопустимо.

Во время выкатывания стержня поверхность столика пилюльной машинки должна быть сухой и чистой. Припудривание столбика какими-либо порошками нежелательно, так как затрудняет последующую отделку пилюль. Если масса получилась неудачной, липнущей, пачкающей столик машинки, последний можно смазать незначительным количеством талька с помощью ватного тампона.

Разделение стержня на дозы. Перед началом формирования пилюльного стержня выбирают нужную сторону пилюльного ножа. Одна его сторона имеет 25, другая — 30 делений. При необходимости приготовить большое число пилюль массу предварительно развешивают на 2 или 4 равные части. При изготовлении небольшого количества пилюль на ноже отсчитывают и отмечают нужное число делений.

Выкатав стержень точно в соответствии с длиной ножа, проверяют точность совпадения желобков верхней и нижней половины ножа при совмещении их друг с другом. Пилюльный стержень помещают на середину нижней половины ножа строго параллельно его длине, следя за тем, чтобы края стержня не

выступали за границы крайних желобков. На стержень аккурратно накладывают верхнюю половину ножа, держа его за рукоятки. Верхней половиной ножа осторожно сообщают возвратно-поступательное движение, следя за тем, чтобы пилюльный стержень начал кататься, и, не прекращая движения верхней половины ножа, постепенно и осторожно увеличивают нажим.

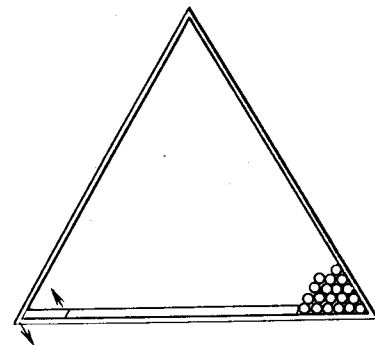


Рис. 26. Треугольник для отсчета пилюль.

При правильном разрезывании стержень распадается на одинаковые шарообразные кусочки. При преждевременном сильном нажиме без качания стержня или при несоответствии размеров стержня и длины ножа стержень разделяется на кусочки, имеющие вид подушек. Это следует считать неудачей в работе, так как нешарообразные кусочки требуют индивидуального округления, которое трудно осуществить без прикосновения пальцев.

Формирование и отделка пилюль. Сферические шарики разрезанного стержня собирают вместе на столике пилюльной машинки, накрывают пилюльным роликом, высота бортиков которого должна соответствовать диаметру пилюль, и осторожно от руки приводят ролик в вихреобразное движение по круговой траектории, постепенно увеличивая нажим и следя за тем, чтобы пилюли не склеивались друг с другом.

Готовые пилюли слегка подсушивают на воздухе и подсчитывают. Для этого употребляют счетный треугольник Движенникова — металлический равносторонний треугольник с бортиками (рис. 26). В одном из углов борта не смыкаются, образуя просвет для пилюль. Приготовленные пилюли высыпают на треугольник и слабым встряхиванием в горизонтальном направлении подталкивают к одному из замкнутых углов. Пилюли, собранные в углу треугольника, располагаются правильными рядами (от вершины угла к основанию треугольника) по закону арифметической прогрессии. Каждый следующий ряд содержит на одну пилюлю больше, чем предыдущий. Сосчитав число полных рядов и число пилюль в последнем, неполном, ряду, определяют общее число пилюль по формуле:

$$x = \frac{P^2 + P}{2} + K,$$

где P — число полных рядов; K — число пилюль в неполном ряду. Например, если пилюли занимают 9 полных рядов и

6 пилюль будет в неполном ряду, то общее количество будет равно:

$$\frac{9^2 + 9}{2} + 6 = 51.$$

Одновременно с подсчетом проверяют единообразие размеров и правильность формы пилюль.

Обсыпка пилюль или покрытие их оболочкой. Для предотвращения слипания пилюль при хранении их обсыпают порошками. С этой целью применяют ликоподий, крахмал, молочный сахар, порошок солодкового корня, белую глину. Можно применять и ароматные порошки: кору корицы, фиалкового корня и др. Согласно указаниям ГФХ, готовые пилюли обсыпают ликоподием или крахмалом, а пилюли с окислителями (серебра нитрат, калия перманганат) — белой глиной. Обсыпку пилюль производят непосредственно в отпускной таре.

При обсыпке пилюль ликоподием последнего берут 1—1,5 г на 30 пилюль.

Предложение врача обсыпать пилюли в рецепте обозначается латинским словом «consperge» — обсыпь (conspersetur — пусть будут обсыпаны, consperge Saccharo, Amylo, Lycopodio — обсыпать сахаром, крахмалом, ликоподием).

Иногда пилюли покрывают оболочкой, что делается только по назначению врача. Необходимость покрытия пилюль оболочкой обозначается в рецепте латинским словом «obduce» — покрой.

Покрытие сахаром (дражирование). Покрытие пилюль сахаром проводится с целью скрыть неприятный вкус и запах лекарственного вещества. Для покрытия применяют смесь равных частей сахара и крахмала. В аптечных условиях эту операцию продельвают следующим образом. Достаточно сухие пилюли смачивают небольшим количеством раствора гуммиарабика или другой аналогичной камеди, катая их по тарелке. Тотчас после этого влажные пилюли помещают в круглодонный сосуд (например, в выпарительную чашку), в котором находится смесь сахара с крахмалом, и начинают вращать его. Эту операцию можно повторять несколько раз и нарастить оболочку любой толщины.

Покрытие фенилсалицилатом. Цель — получить пилюли, которые распадались бы не в желудке, а в кишечнике. Это делается в тех случаях, когда в состав пилюль входят лекарственные вещества, раздражающие слизистую оболочку желудка или реагирующие с его кислым содержимым, а также при необходимости оказать лечебное воздействие непосредственно в кишечнике.

Покрытие осуществляется 20% раствором фенилсалицилата в эфире с добавлением 5% танина так, чтобы оболочка была однородной и сплошной. Для этого пилюли помещают в круглодонный сосуд, обливают 1—2 мл раствора (на 30 пилюль)

и вращают до улетучивания растворителя (до исчезновения запаха эфира). Подобную операцию проводят несколько раз, пока масса слоя фенилсалицилата не достигнет 0,02 г.

Покрытие стеариновой кислоты. Стеариновая кислота нерастворима ни в желудке, ни в кишечнике. Оболочку наносят в виде эфирного раствора до образования тончайшего слоя, механически разрушающегося в кишечнике в результате перистальтики последнего.

Отпускают пилюли в картонных коробках, стеклянных или пластмассовых банках, пеналах или склянках из-под пенициллина. Пилюли, содержащие летучие, пахучие или гигроскопические вещества, отпускают в банках, склянках или пеналах с плотно закрывающейся крышкой. Пилюли, которые содержат вещества, разлагающиеся от действия света, помещают в банки из оранжевого стекла.

При отпуске пилюль на рецепте и сигнатуре обозначают величину пилюльной массы.

Пилюли должны сохраняться в прохладном и сухом месте во избежание отсыревания массы и заплесневения, которое особенно часто возникает при наличии в пилюльной массе гигроскопических веществ (глицерин, сахар, сироп и т. п.). Отсыревание может быть причиной химических реакций и образования в пилюльной массе новых веществ, в том числе ядовитых.

Современные способы получения пилюль

Дражирование. Некоторые прописи пилюль (например, пилюли Шерешевского, содержащие йод) прописывают очень часто, и аптеки крайне нуждаются в предварительном их изготовлении (заготовке) в значительных количествах. С этой целью Н. Г. Березнев, А. Ш. Хамзина и З. М. Уманский предложили использовать дражировальный котел (рис. 27).

Принцип получения пилюль в дражировальном котле заключается в следующем. Растворимые ингредиенты пилюль готовят в виде раствора и смешивают с сиропом, который готовят смешением сахарного сиропа и патоки. Твердые ингредиенты приготавливают в виде очень тонкой порошкообразной смеси (недостаточно тонкие и плохо просеянные порошки делают поверхность пилюль шероховатой и бугристой). В котел загружают сахарные гранулы (нонпарель), которые получают в готовом виде с кондитерских фабрик или изготавливают в самой аптеке путем наращивания друг на друга кристаллов сахарного песка. Важно, чтобы гранулы были однородны и в 1 г содержалось определенное количество штук (например, в 1 г 40 гранул, масса каждой гранулы 0,025 г). Далее включают электродвигатель котла, и последний начинает вращаться вокруг своей оси. При вращении котла гранулы увлажняют смесью сахаропаточного сиропа с раствором лекарственных

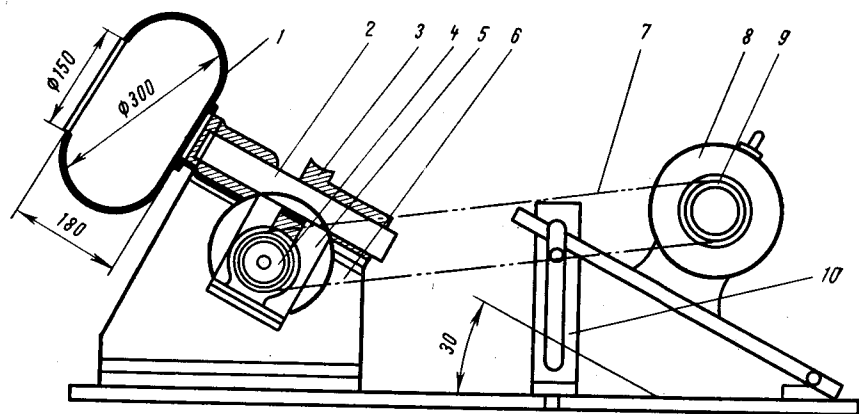


Рис. 27. Дражированный котел Березнева, Хамзиной, Уманского.
1 — котел, 2 — вал, 3 — шестерня червячная, 4 — червяк, 5 — шкив ступенчатый, 6 — станина, 7 — ремень, 8 — электродвигатель, 9 — шкив ступенчатый, 10 — планка.

веществ и периодически обсыпают смесью тонких порошков лекарственных веществ. После нанесения компонентов пилюльной массы, продолжая вращать котел, получают гладкую и блестящую поверхность пилюль.

При необходимости маскировки неприятного вкуса, запаха или предохранения пилюль от неблагоприятного воздействия окружающей среды подобным же образом наращивают защитный слой из сахарной пудры или ее смеси с какао.

В ряде московских аптек освоено производство пилюль методом дражирования более чем по 20 часто встречающимся прописям пилюль.

Капельный метод. В зарубежной учебной литературе описан своеобразный метод получения пилюль, получивший название капельного. Суть этого метода заключается в том, что лекарственные вещества растворяют или диспергируют в какой-нибудь дисперсионной среде, точка плавления которой находится в пределах 35—40 °С. Полученный раствор или суспензию вы-

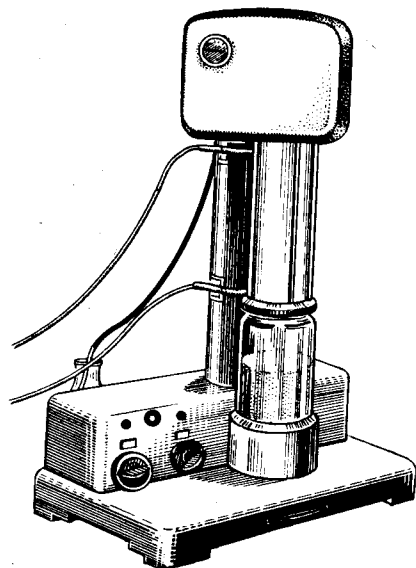


Рис. 28. Прибор получения пилюль капельным методом.

ливают по каплям в охлажденную жидкость, обладающую такой плотностью, чтобы капли медленно опускались на дно сосуда (рис. 28). При этом капли быстро застывают, превращаясь в правильные шарики-пилюли. Их размер зависит от величины капли, а последняя — от величины отверстия капельницы. Так получают, например, пилюли с витамином А. В качестве основы используют гидрогенизированное арахисовое масло. Капли улавливают в охлажденный 65% этиловый спирт. Готовые пилюли отделяют от спирта на фильтре и подсушивают на воздухе.

Частная технология пилюль

Способы прописывания пилюль. При прописывании пилюль врачи в большинстве случаев указывают в рецепте количество лекарственных веществ из расчета на все количество прописанных пилюль. Количество вспомогательных веществ при этом совсем не обозначают (№ 114) или указывают в общей формулировке: *quantum satis* (q. s.) — сколько необходимо (№ 115).

№ 114. Rp.: *Acidi Arsenicosi anhydrici* 0,03
Ferri lactatis 3,0
M. f. pil. N. 30
DS. По 1 пилюле 3 раза в день

№ 115. Rp.: *Acidi Arsenicosi anhydrici* 0,03
Ferri lactatis 3,0
Massae pilularum q. s.
ut. f. pil. N. 30
DS. По 1 пилюле 3 раза в день

Выбор вспомогательных веществ по этим рецептам представляется фармацевту, кроме редких случаев, когда врач сам указывает вспомогательные вещества, которые должны быть взяты.

№ 116. Rp.: *Acidi Arsenicosi anhydrici* 0,03
Ferri lactatis 3,0
Extr. et. pulv. rad. Taraxaci q. s.
ut. f. pil. N. 30
DS. По 1 пилюле 3 раза в день

Еще реже встречаются прописи с указанием количеств веществ на одну пилюлю.

№ 117. Rp.: *Acidi Arsenicosi anhydrici* 0,001
Ferri lactatis 0,1
Constituentis q. s. ut. f. pil.
D. t. d. N. 30
DS. По 1 пилюле 3 раза в день

В этом случае массу ингредиентов умножают на число пилюль (как при приготовлении порошков) и готовят пилюльную массу согласно общим правилам приготовления пилюль.

Пилюли с нерастворимыми и труднорастворимыми веществами.

№ 118. Rp.: Acidi Arsenicosi anhydrici 0,03
Ferri lactatis 3,0
Extr. et pulv. rad. Glycyrrhizae q. s.
ut. f. pil. N. 30
DS. По 1 пилюле 3 раза в день

В рецепте названо вещество (мышьяковистый ангидрид), относящееся к списку А, поэтому прежде всего необходимо проверить правильность его дозировки. Поскольку в рецепте лекарственные вещества указаны из расчета на всю массу пилюль (30 шт.), то в каждой пилюле должно содержаться 0,001 г мышьяковистого ангидрида, что соответствует его терапевтической дозе (высшая разовая доза внутрь 0,005 г).

В рецепте масса пилюль не указана: в этих случаях обычно готовят пилюли массой 0,2 г. Таким образом, общая величина пилюльной массы должна быть равной $30 \times 0,2 = 6$ г. Учитывая, что в прописи указано 3 г лекарственных веществ, вспомогательных веществ (экстракт и порошок корня лакричника) следует взять 3 г. В данном случае можно взять 1 г сухого экстракта и 2 г порошка солодкового корня.

Для получения пилюльной массы в ступку помещают сначала немного (0,3 г) железа лактата, растирают, добавляют 0,3 г тритурации мышьяковистого ангидрида (1:10) и постепенно при растирании вносят оставшееся количество железа лактата. Далее добавляют 1 г сухого экстракта лакричника и несколько капель глицериновой воды. К полученной вязкой массе понемногу добавляют порошок солодкового корня до образования тестообразной массы, легко отстающей от стенок ступки и пестика.

Готовую пилюльную массу собирают со стенок ступки на пестик, затем снимают ее с помощью листочка пергаментной бумаги или шпателя, взвешивают на ручных весочках (отмечая величину пилюльной массы на рецепте и сигнатуре), переносят на пилюльную машинку, формируют пилюльный стержень, делят его на дозы и выкатывают пилюли. Готовые пилюли подсушивают, подсчитывают и перед отпуском обсыпают лycopодием.

Отпускают пилюли в опечатанном виде как содержащие ядовитое вещество.

Пилюли с легкорастворимыми веществами.

№ 119. Rp.: Iodi 0,015
Kalii iodidi 0,15
Phenobarbitali 0,3
Extr. et pulv. rad. Valerianae q. s.
ut. f. pil. N. 30
DS. По 1 пилюле 3 раза в день

В связи с тем что взвешивать малые дозы йода трудно, на практике йод и калия йодид берут обычно в виде специального полуфабриката — раствора, содержащего в 10 мл 0,5 г йода и 5 г калия йодида. Этот раствор берут в количестве, в 20 раз

превышающем количество прописанного йода. Отмеривание раствора производят с помощью каплемера.

При изготовлении пилюльной массы, содержащей взвешиваемое количество йода, последний вместе с калия йодидом может быть растворен в небольшом количестве воды непосредственно в ступке. Вследствие легкого взаимодействия йода с железом для приготовления пилюльной массы следует использовать только фарфоровую ступку.

Принимая среднюю массу пилюль равной 0,2 г, вспомогательных веществ следует взять 6—0,47 г, из которых густой экстракт валерианы составит около 2 г, а остальное — порошок корня валерианы.

К раствору примешивают сначала небольшое количество порошка валерианового корня, затем фенобарбитал, затем густой экстракт валерианы. Полученную массу уплотняют оставшимся количеством порошка валерианового корня.

Взвесив массу, превращают ее в пилюли. Разрезать пилюльный стержень можно на стальном ноже, так как к этому времени свободный йод, включенный в массу, превращается в различные соединения йода. Готовые пилюли обсыпают лycopодием.

Пилюли с растительными экстрактами. Пилюли, в состав которых в качестве лекарственных веществ входят растительные экстракты, могут быть изготовлены с помощью спирта (сухие экстракты). Густые экстракты смачивать не требуется, так как они сами представляют собой жидкую (вязкую) массу. И к первым (после смачивания спирта), и ко вторым необходимо добавить растительный порошок, чтобы пластифицировать массу.

№ 120. Rp.: Extr. Belladonnae spissi 0,3
Extr. Frangulae sicci 5,0
Rhizomatis Rhei pulverati 3,0
M. f. pil. N. 30
DS. По 1 пилюле 3 раза в день

Сухой экстракт крушины и порошок ревеня при смачивании 70% спиртом образуют пластичную массу. Вначале растирают порошок ревеня, затем добавляют сухой экстракт крушины. Часть смеси отсыпают и вводят экстракт красавки, после чего смесь разбавляют отсыпанным порошком. При последующем смачивании спиртом массу опрессовывать уже не следует. Работать необходимо быстро, так как спирт испаряется и масса подсыхает. На случай излишнего размягчения массы рекомендуется оставить немного порошка ревеня.

Если в составе пилюль прописаны жидкие экстракты, то в случае необходимости (большой объем) их вначале сгущают на водяной бане примерно до 2—2,5 г, после чего смешивают с другими компонентами пилюльной массы.

Пилюли с легко разлагающимися веществами. В аптечной практике нередко встречаются пилюли с серебра

Отвешенное количество хинина гидрохлорида растворяют в ступке, добавляют 1,5 г пшеничной муки, 1,5 г крахмала и после тщательного перемешивания осторожно прибавляют глицериновую воду до получения тестообразной массы. При необходимости (чрезмерная липкость массы) в ступку можно прибавить незначительное количество крахмала.

Расчет количеств вспомогательных веществ и в данной прописи осуществляют по общим правилам, исходя из средней массы пилюль 0,2 г.

Пилюли с маслянистыми жидкостями. Для получения пилюль с маслянистыми (водонерастворимыми) жидкостями, бальзамами, маслообразными эвтектическими смесями, содержащими камфору, с ментолом, экстрактом мужского папоротника и другими лекарственными средствами необходимо предварительное эмульгирование неводной фазы. Обычно эмульгирование маслянистых жидкостей осуществляется при помощи экстракта солодкового корня, пшеничной муки, реже камедей, меда и других веществ.

№ 124. Rp.: Picis liquidae 2,0
Extr. et pulv. rad. Glycyrrhizae
q. s. ut f. pil. N. 30
DS. По 1 пилюле 3 раза в день

В фарфоровую ступку помещают сухой экстракт солодкового корня в количестве, равном количеству неводной жидкости (скипидар), и тщательно растирают его в пудру. Полученный порошок тщательно смешивают с половинным количеством глицерина (1 г) и 1/4 воды (0,5 мл). К полученной густой однообразной массе по каплям при тщательном и энергичном растирании прибавляют скипидар, предварительно взвешенный в небольшом стаканчике. Растирание смеси продолжают до получения вязкой, потрескивающей эмульсии. Для определения готовности эмульсии к ней добавляют каплю воды и наблюдают за ее поведением: если капля самопроизвольно и равномерно растекается по поверхности смеси и смешивается с ней, то эмульсия готова.

К готовой эмульсии постепенно добавляют порошок солодкового корня до получения пилюльной массы, из которой сначала формируют стержень, а затем выкатывают пилюли. Если во время раскатывания массы наблюдается выделение маслянистой жидкости или масса оказывается недостаточно прочной, то эти явления следует рассматривать как результат плохого эмульгирования неполярной фазы. Хорошо приготовленные пилюли при сжатии между листами бумаги не должны оставлять на последней маслянистых пятен.

Пилюли упаковывают в хорошо закрывающуюся тару, поскольку скипидар является легко испаряющимся веществом.

СУППОЗИТОРИИ (SUPPOSITORIA)

Из ректальных лекарственных форм в аптечной практике готовят только суппозитории.

Суппозитории — твердые при комнатной температуре и расплавляющиеся или растворяющиеся при температуре тела дозированные лекарственные формы, применяемые для введения в полости тела.

Впервые о суппозиториях упоминается в памятниках четырехтысячелетней давности. В папирусе Эберса уже различают суппозитории слабительные и для лечения геморроя. Суппозитории общего действия — антиастматические, содержащие анис, мирру, мед, гусиный жир, ввел Гиппократ. Сам термин «суппозитории» появился в XVII веке, он был образован от латинского слова *supponere* — заменять. Этот термин становится легко понятным, если вспомнить, что именно в 1650 г. были созданы мыльные суппозитории, широко практиковавшиеся вместо очистительных клизм.

В зависимости от строения и особенностей полостей тела суппозиториям придают соответствующие геометрические очертания и размеры. Различают суппозитории: ректальные (свечи) — *suppositoria rectalia*, вагинальные — *suppositoria vaginalia* и палочки — *bacilli* (рис. 29). Ректальные суппозитории предназначены для введения в прямую кишку, вагинальные — во влагалище, палочки — в мочеиспускательный и другие каналы (шейка матки, слуховой проход, свищевые и раневые ходы).

Эти разные по месту введения лекарства рассматриваются вместе, поскольку они имеют много общего в технологии и приготавливаются с помощью одинаковых основ. Все они более или менее тверды при комнатной температуре и расплавляются при температуре тела или растворяются в содержимом полости. Первое свойство позволяет при введении этих лекарств преодолевать сопротивление как кольцевых мышц, сжимающих естественные и патологические полости. Второе свойство обеспечивает равномерное растекание основы по слизистой оболочке и распределение включенных в основу лекарственных веществ.

Ректальные суппозитории готовят массой 1,1—4 г. Если масса суппозитория в рецепте не указана, то их, согласно ГФХ, готовят массой 3 г. Если суппозитории предназначены для детей, их масса должна быть указана в рецепте.

Вагинальные суппозитории независимо от формы имеют массу от 1,5 до 6 г. Если масса вагинальных суппозитория в рецепте не указана, их в соответствии с указанием Фармакопей, готовят массой не менее 4 г.

Масса палочек зависит от их размеров, указанных в рецепте.

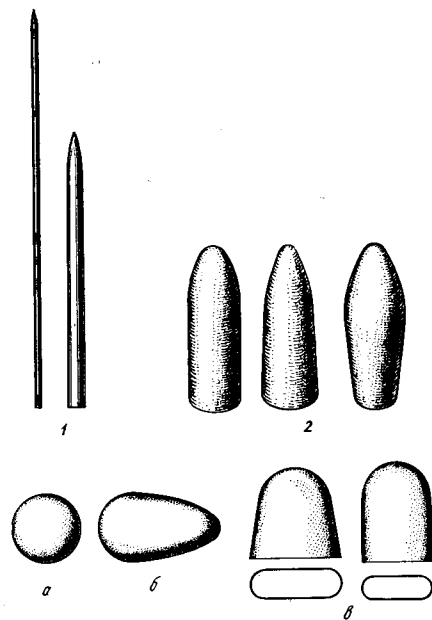


Рис. 29. Форма суппозиториев.
а, б, в — вагинальные суппозитории;
1 — палочки, 2 — ректальные.

кологическим группам, причем скорость всасывания при этом не только не уступает, но во многих случаях даже превосходит таковую по сравнению с пероральным, подкожным или внутримышечным введением. Учитывая это обстоятельство, при изготовлении суппозиториев, особенно ректальных, необходимо строго соблюдать правила дозировки ядовитых и сильнодействующих лекарственных веществ, точно так же, как это делается при прописывании лекарств для внутреннего или инъекционного применения.

Общие положения о составе, размерах, обязательных свойствах и технологии суппозиториев изложены в статье № 647 ГФХ.

Суппозитории — сложная лекарственная форма, состоящая из лекарственных и вспомогательных веществ (суппозиторная основа). В качестве основ для приготовления суппозиториев в соответствии с указаниями ГФХ применяют масло какао, растительные, животные, гидрогенизированные жиры, ланоль, сплавы гидрогенизированных жиров с воском, спермацетом, обесмоленным озокеритом, твердым парафином и различными эмульгаторами, желатино-глицериновые и мыльно-глицериновые гели, полиэтиленоксиды и другие вещества. Столь обширный ассортимент основ для суппозиториев, разнообразие их физико-химических свойств затрудняют создание их единой классификации.

Различают суппозитории общего и локального действия. Суппозитории общего действия рассчитаны на быстрое всасывание действующих ингредиентов в кровь. Это самая большая и все увеличивающаяся группа суппозиториев, особенно ректальных. Суппозитории местного или, точнее, преимущественно местного действия применяют главным образом в следующих случаях: для облегчения дефекации, с целью местного воздействия лекарственного вещества на тот или иной воспалительный процесс, для снятия болей и т. д.

Как известно, в прямой кишке хорошо всасываются лекарственные вещества, принадлежащие практически ко всем фарма-

В настоящее время учеными разных стран предложено несколько классификаций суппозиторных основ, базирующихся главным образом на их физико-химических свойствах. Так, по одной из классификаций все основы для суппозиториев делят на жиры и жироподобные (I), глицерино-желатиновые, мыльно-глицериновые и другие гели (II) и основы синтетические (III). По другой классификации также различают три группы основ: I — основы водорастворимые, II — основы эмульсионные, III — жирные основы. Имеются и другие классификации основ. Однако наиболее обоснованным является разделение основ для суппозиториев на две группы: I — основы, нерастворимые в воде, II — основы водорастворимые.

Указанная классификация обусловлена принципиальным различием в механизме деформации основ, введенных в виде суппозиториев в прямую кишку, а следовательно, и различными условиями высвобождения и всасывания лекарственных веществ, инкорпорированных в водорастворимые и жирные основы.

В настоящее время в абсолютном большинстве случаев в промышленности и аптеках используются нерастворимые в воде основы, а именно жиры и продукты их переработки.

Наиболее известными основами этой группы являются масло какао, основы типа витепсол (имхаузен), массупол, монолен, эстариум, пальмкёрнстеарин, сало Иллипе, лазупол Г, ГХМ 5Т¹, ГАМ 3Т², ГЖ 3Т³, характеризующиеся достаточно хорошими структурно-механическими свойствами и легко высвобождающие включенные в них лекарственные вещества. Главными требованиями, которым должны соответствовать нерастворимые в воде основы, являются низкая температура плавления (не выше 37°C), достаточная твердость, малый интервал между температурой плавления и застывания, достаточная вязкость, физиологическая индифферентность и отсутствие резкого запаха, стойкость в процессе хранения, отсутствие взаимодействия с лекарственными веществами, способность инкорпорировать жидкости и полностью плавиться в прямой кишке в течение 10 мин.

Ниже приводится краткая характеристика тех основ этой группы, которые уже используются или будут в ближайшие годы внедрены в аптечную практику.

Масло какао (Oleum Sacao, Butyrum Sacao) (ГФХ, статья № 474). Жирное масло, получаемое из семян шоколадного дерева (произрастает в тропиках). Впервые масло какао в качестве суппозиторной основы было использовано во Франции в 1766 г. и с этих пор является одной из наиболее известных основ в аптечной практике. В химическом отношении масло какао является смесью глицеридов — сложных эфиров

¹ Гидрогенизат хлопкового масла, содержащий 5% эмульгатора Т-2.

² Гидрогенизат арахисового масла, содержащий 3% эмульгатора Т-2.

³ Говяжий жир, содержащий 3% эмульгатора Т-2.

глицерина и высших жирных кислот. При комнатной температуре масло какао представляет собой твердую, желтого цвета хрупкую, с приятным шоколадным запахом массу. Его температура плавления 31—36 °С. Масло какао совместимо с большим числом современных лекарственных веществ и является хорошей индифферентной в физиологическом отношении основой. Недостатки масла какао: сравнительно легко наступающая окислительная порча продукта (свойство всех природных жиров), наличие метастабильных полиморфных модификаций, трудность использования при современных промышленных методах формирования суппозитория (из масла какао легко формуруются суппозитории только кустарным способом — так называемым методом выкатывания, представляющим яркий пример примитивного решения в аптечных условиях технологической проблемы). Сравнительно низкая температура плавления и застывания масла какао, наличие полиморфных модификаций, изменяющих структурно-механические свойства основ, а главным образом необходимость импортировать масло какао уже давно стимулировали исследования с целью как улучшения его физико-механических свойств, так и получения достаточно удовлетворительных заменителей. Для повышения температуры плавления к маслу какао стали добавлять воск, парафин, спермацет. Для улучшения смешиваемости с водой добавляли холестерин, лецитин, олеат кальция, смеси цетилового и стеаринового спиртов в виде фосфорнокислых эфиров, глицерина моностеарат, желатин, сахар и другие вещества. Были предложены также сплавы различных жиров.

В аптечной практике нашей страны одно время использовали так называемый бутирол — основу следующего состава:

масло какао	40	частей
свиной жир	92,08	части
желтый воск	5,21	»
парафин	6,68	»
глицерин	1,05	»

Были предложены сплавы различных жиров и их сочетания с уплотнителями. Ниже приводятся предложенные еще в 30-е годы в нашей стране заменители масла какао.

1. Саломас температуры плавления	32 °С —	9	частей
Парафин	»	»	»
2. Саломас	»	»	»
Парафин	»	»	»
Ланолин	»	»	»
3. Саломас	»	»	»
Парафин	»	»	»
Масло какао	»	»	»
4. Саломас температуры плавления	34 °С —	6,5	»
Саломас	»	»	»
Парафин	»	»	»
5. Саломас температуры плавления	33—34 °С —	17	частей
Желтый воск	»	»	»
Ланолин	»	»	»
6. Жир температуры плавления	33,5 °С —	58,25	части
Масло какао	»	»	»
Парафин температуры плавления	»	»	»
7. Жир	»	»	»
Парафин	»	»	»
Ланолин	»	»	»

Основа витепсол (Witepsol), имеющая различные модификации, представляет собой смесь триглицеридов естественных насыщенных жирных кислот (главным образом лауриновой, как правило, с содержанием до 1% эфира ненасыщенной природной кислоты и многоатомного

спирта). Основы группы витепсол совместимы с подавляющей частью современных лекарственных веществ и характеризуются высокой стабильностью в процессе хранения и фармакологической индифферентностью. При комнатной температуре — это белая, твердая, хрупкая, легко плавящаяся при температуре тела масса без вкуса и запаха. Основа витепсол используется для приготовления суппозитория современным способом, в частности методом выливания.

Температура плавления основы витепсол колеблется в зависимости от марки от 33 до 39—41 °С, например витепсол Х-19: температура плавления 33,5—35,5 °С, температура затвердевания 32—35 °С. Витепсол Е-75: температура плавления 37—39 °С, температура затвердевания 32—36 °С.

Основа ГХМ 5Т [сплав гидрированного в особых условиях хлопкового масла (95%) с 5% эмульгатора Т-2] при комнатной температуре представляет собой светло-желтого цвета твердый продукт с температурой плавления 36,6—37 °С и температурой затвердевания 29—30 °С. Основа характеризуется исключительно высокой вязкостью при температуре плавления, превышающей вязкость известных основ в десятки раз. Суппозитории с применением основы ГХМ 5Т можно готовить как методом выливания, так и методом выкатывания.

Массупол представляет собой эфир главным образом лауриновой кислоты с небольшим количеством моноэфира стеариновой кислоты и глицерина. Температура плавления его 34—35 °С, температура затвердевания 32,5 °С. Это белый, лишенный запаха, твердый при комнатной температуре продукт, весьма близкий по структурно-механической характеристике к основе витепсол.

В настоящее время по существу не имеется ни одной основы, которая бы полностью отвечала всем современным требованиям, предъявляемым к этой группе вспомогательных веществ. Поэтому поиски новых основ являются довольно актуальной проблемой фармацевтической технологии.

Из водорастворимых основ наиболее распространены желатино-глицериновые массы и полиэтиленоксиды. Главным требованием, предъявляемым к основам этой группы, является достаточно быстрое и полное растворение в секретах прямой кишки и связанное с ним сведение к минимуму раздражающего и прижигающего действия на слизистую оболочку прямой кишки.

Желатино-глицериновая основа (ГФХ, статья № 647) представляет собой раствор желатина медицинского (1 г) в глицерине (5 г) и воде (2 г). Суппозитории на желатино-глицериновой основе готовят методом выливания. Желатино-глицериновая основа характеризуется довольно значительным числом несовместимостей со многими лекарственными веществами и метастабильностью.

Из водорастворимых основ наибольшую популярность в фармацевтической практике приобрели продукты различной степени полимеризации окиси этилена, характеризующиеся полной физиологической индифферентностью и хорошей растворимостью в воде. Преимуществами основ этого типа являются растворимость в секретах слизистых оболочек, что устраняет необходимость подбирать вещества со строго заданной температурой плавления, способность полностью отдавать действующие вещества, стойкость при хранении; полиэтиленоксиды длительно сохраняются без изменения и являются неблагоприятной средой для развития микроорганизмов. Положительным является также возможность их использования в производстве суппозитория методами выливания и прессования, а также возможность использования в тропиках. Следует отметить, что с введением в практику основ этой группы (в частности, поли-

этиленоксидов), обладающих высокими показателями твердости, доступностью, отличными товарными качествами, было связано много надежд, которые, как было отмечено на Международном фармацевтическом конгрессе (4—9 сентября 1967 г., г. Монпелье), к сожалению, не оправдались. Помимо большего числа несовместимостей (соли серебра и ртути, бромиды, йодиды, салицилаты, многие антибиотики и сульфаниламиды, фенолы, производные пиразола и т. д.), основными причинами отказа от широкого применения полиэтиленоксидов явились их некоторые специфические свойства: весьма медленная и неполная растворимость в прямой кишке, обезвоживание и прижигание слизистой оболочки, неприятные ощущения в прямой кишке и возможное вытекание растворяющейся основы.

В настоящее время наблюдается стремление к пользованию только жировыми основами. При описании суппозиторных основ как частного вида вспомогательных веществ следует отметить, что эффективность суппозитория как лекарственной формы в большей мере определяется характером используемой основы.

Перечисленные вещества образуют суппозиторные основы следующих типов: 1) водорастворимые (желатино-глицериновые, полиэтиленоксиды), 2) эмульсионные типов М/В и В/М (сплавы гидрогенизированных жиров с эмульгаторами) и 3) жировые основы (масло какао, растительные животные и гидрогенизированные жиры).

В связи с принципиальным различием в механизме деформации основ и, следовательно, в условиях всасывания, а также в связи с требованиями, предъявляемыми к водорастворимым и жировым основам, важнейшее значение как с технологической, так и с биофармацевтической точки зрения имеют именно эти два типа основ для суппозитория.

Главными требованиями, которым должны соответствовать нерастворимые в воде основы (жировые), являются низкая температура плавления (не выше 37°C), достаточная твердость, малый интервал между температурой плавления и затвердевания, достаточная вязкость, физиологическая индифферентность и отсутствие запаха, стойкость при хранении, отсутствие взаимодействия с лекарственными веществами, способность инкорпорировать жидкости и полностью плавиться в прямой кишке (для ректальных суппозитория) за 10—15 мин.

Водорастворимые основы должны достаточно быстро и полно растворяться в секретах полостей тела с минимальным раздражающим и прижигающим действием на слизистые оболочки.

В настоящее время в абсолютном большинстве случаев как в аптечной практике, так и в промышленности для приготовления суппозитория, особенно ректальных, используются нерастворимые в воде основы, а именно жиры и продукты их переработки.

Если врачом в рецепте основа не указана, то берут масло какао.

Если прописана желатино-глицериновая основа, ее изготавливают по прописи: желатина медицинского 1 г, глицерина 5 г и воды 2 г.

Мыльно-глицериновую основу (глицериновые суппозитории) изготавливают следующим образом: 2,6 кристаллического натрия карбоната растворяют в 60 г глицерина при нагревании на водяной бане, после чего понемногу прибавляют 5 г стеариновой кислоты. По выделении углекислого газа и исчезновении пены массу разливают в формы с таким расчетом, чтобы каждый суппозиторий содержал 3 г глицерина.

Лекарственные вещества смешивают с основой непосредственно, или после растворения, или после растирания с несколькими каплями воды, глицерина или вазелинового масла. Жидкие ингредиенты, не содержащие летучих веществ, могут быть сконцентрированы. Лекарственные вещества, входящие в состав желатино-глицериновых суппозитория, растворяют в воде или глицерине или тщательно смешивают с расплавленной основой. Термолабильные вещества добавляют к полустывшей основе перед ее выливанием в формы.

Порядок введения лекарственных веществ в суппозиторную основу определяется главным образом видом основы и физико-химическими свойствами медикаментов. Так, в случае использования жировых основ растворимые в них ингредиенты растворяют в основе. При этом для уплотнения основы допускается замена части ее воском или другим тугоплавким веществом. Вещества, растворимые в воде или иных индифферентных растворителях (соли алкалоидов, экстракт опия, амидопирин и т. д.), предварительно растворяют в нескольких каплях воды или другого индифферентного растворителя и только потом смешивают с жировой основой. Медикаменты нерастворимые (ксероформ, левомицетин, осарсол, стрептоцид и др.), если они прописаны в небольших количествах, предварительно растирают с несколькими каплями жирного масла и смешивают с основой. Если же эти вещества выписаны в больших количествах, их растирают с частью расплавленной основы. Жидкие препараты (например, настойки) добавляют непосредственно к измельченной основе.

При использовании водорастворимых основ (например, желатино-глицериновых) препараты вначале растворяют в одном из компонентов основы (вода, глицерин), если препараты в них растворимы, после чего смешивают с основой. В случае, если медикаменты нерастворимы ни в одном из компонентов водорастворимой основы, то их предварительно растирают с одним из жидких компонентов основы и затем примешивают к готовой основе.

При изготовлении суппозиториев на длительный срок могут применяться консерванты или антиоксиданты.

Отклонения в массе суппозиториев допускаются в пределах ± 5 . Среднюю массу определяют взвешиванием 10 суппозиториев с последующим делением полученной цифры на десять.

Способы прописывания суппозиториев. При прописывании суппозиториев, шариков и палочек применяют два способа обозначения дозировки:

1) в рецепте обозначают общее количество ингредиентов и указывают, на сколько отдельных доз или, иначе говоря, на какое число суппозиториев следует разделить это общее количество:

№ 125. Rp.: Extr. Belladonnae spissi 0,15
Tannini 2,0
Ol. Cacao q. s. ut f. suppositoria N. 10
DS. Вводить в прямую кишку по 1 суппозиторию 2 раза в день

2) в рецепте обозначают количество ингредиентов для каждого суппозитория в отдельности и указывают, какое количество таких доз следует отпустить:

№ 126. Rp.: Extr. Belladonnae spissi 0,015
Tannini 0,2
Ol. Cacao q. s. ut f. suppositoria
D. t. d. N. 10
S. Вводить в прямую кишку по 1 суппозиторию 2 раза в день

В настоящее время второй способ прописывания суппозиториев встречается в подавляющем большинстве случаев, первый — весьма редко.

При выписывании палочек указывают не количество основы, а размеры (длину, иногда диаметр) палочек, подлежащих приготовлению:

№ 127. Rp.: Novocaini 0,01
Ol. Cacao q. s. ut f. bacilli longitudine
4 cm et diametro 3 mm
D. t. d. N. 5
S. Вводить по 1 палочке 2 раза в день

Расчет количества основы для получения палочек осуществляют по следующим формулам:

$$\text{для жировой основы } x = \pi \left(\frac{d}{2} \right)^2 \cdot l \cdot n \cdot 0,95 = 0,75 \cdot d^2 \cdot l \cdot n,$$

$$\text{для желатино-глицериновой основы } x = \pi \left(\frac{d}{2} \right)^2 \cdot l \cdot n \cdot 1,15 = 0,9 \cdot d^2 \cdot l \cdot n,$$

где d — диаметр палочки (в см); l — длина палочки (в см); n — количество палочек; 0,95 — плотность жировой основы; 1,15 — плотность желатино-глицериновой основы.

В данном рецепте основа является жировой. Ее следует взять на 5 палочек $0,75 \times 0,3^2 \times 4 \times 5 = 1,35$ г.

Если бы палочки следовало приготовить на желатино-глицериновой основе, ее следовало бы взять $0,9 \times 0,3^2 \times 4 \times 5 = 1,62$ г.

ТЕХНОЛОГИЯ СУППОЗИТОРИЕВ

Суппозитории в условиях аптеки готовят путем выкатывания (ручным способом), выливания в формы или прессования в специальном прессе.

Метод выкатывания. При получении суппозиториев методом выкатывания различают четыре основные операции: 1) приготовление суппозиторной массы; 2) выделку бруска; 3) дозирование; 4) формирование суппозиториев. Метод может быть успешно применен лишь в тех случаях, когда суппозиторная масса обладает пластичностью;

№ 128. Rp.: Extr. Opii 0,015
Ichtyoli 0,1
Ol. Cacao q. s. ut f. suppositorium
D. t. d. N. 4
S. По 1 суппозиторию на ночь

Поскольку в рецепте выписано вещество списка А — экстракт опия сухой, перед приготовлением массы проверяют его дозировку.

Приготовление суппозиторной массы. На листе бумаги (бумажной капсуле), тарированном на 50-граммовых ручных весах такой же бумажной капсулой, помещаемой на противоположную чашку весов, взвешивают масло в виде стружки. ГФХ предписывает, что если врачом масса не указана, то суппозитории изготовляют массой 3 г. Следовательно, общая масса суппозиториев будет равна 12 г, а масла какао следует отвесить 11,54 г (общая масса суппозиториев за вычетом количеств лекарственных веществ). На поверхности взвешенной стружки при помощи шпателя делают небольшую лунку и осторожно, чтобы не испачкать весы, взвешивают в ней 0,4 г ихтиола.

В чистую ступку помещают 0,05 г экстракта опия сухого и тщательно растирают с несколькими каплями спирто-водно-глицериновой смеси (1+6+3). К полученной жидкости, используя пестик и скребок, постепенно примешивают масло какао с ихтиолом, причем так, чтобы ихтиол соприкоснулся со ступкой в последнюю очередь.

Крепко взяв пестик в правую руку, чтобы конец его ручки упирался в ладонь, а выпрямленные указательный и большой пальцы были вытянуты вдоль ручки, смесь подвергают тщательному и постепенно усиливающемуся уминанию и размешиванию. Ступку при этом надо прочно удерживать на месте левой

рукой и время от времени поворачивать вокруг оси в зависимости от местонахождения массы. Уминание продолжают до тех пор, пока масса не станет совершенно однообразной и не соберется на головке пестика, полностью отстав от стенок ступки. В случае, если масса недостаточно пластична, добавляют небольшое количество безводного ланолина (0,1—0,3 г), который играет роль связывающего вещества. В жаркое время года обычно не требуется добавления ланолина к массам, содержащим вязкие жидкости (ихтиол, нафталанская нефть, густые экстракты и т. п.). В остальных случаях добавление ланолина весьма желательно.

Выделка бруска. Полученную массу снимают с пестика на кусок парафинированной бумаги или целлофана и путем кратковременного сжатия в руке (сквозь бумагу) превращают в достаточно шарообразный комок. Последний переносят на стекло, обернутое бумагой, и при помощи пилюльной дощечки (также обернутой бумагой) путем выкатывания или постукивания превращают в ровный сплошной цилиндрический или (лучше) четырехгранный брусок.

Во время выделки бруска массу необходимо придерживать и поворачивать. Это следует делать только с помощью парафинированной бумаги: прикасаться пальцами к массе недопустимо. Следует также внимательно следить за тем, чтобы внутри приготавливаемого бруска не образовалось пустот. Если это случилось, то полость уничтожают путем постукивания по бруску дощечкой, одновременно поваривая его.

Длину бруска устанавливают по пилюльному ножу, на котором имеется определенное число делений, обычно равное удвоенному числу суппозиториев. Таким образом, отсчитав восемь желобков, отмечают требуемую длину, поместив в девятый желобок небольшой кусочек бумаги, скатанный в трубку. Готовый брусок должен точно укладываться в заданные размеры и иметь по всей длине одинаковую толщину.

Дозирование. Готовый брусок укладывают на отмеченный участок пилюльного ножа и слегка прижимают дощечкой. Точно по полученной разметке брусок разрезают на четыре равные части при помощи тонкого скальпеля или бритвы. Поверхность среза должна быть совершенно однообразной; мраморная структура указывает на недостаточность выделки массы. Плохо размешанная масса должна быть подвергнута вторичному размешиванию.

Формирование суппозиториев. Порцию разделенной массы выкатывают в шарик при помощи тех же приспособлений, что и при выделке бруска. Во время этой операции дощечка, взятая правой рукой за середину, должна располагаться параллельно плоскости стеклянной пластинки, обернутой бумагой, и совершать круговое движение. После того как масса примет форму шарика, несколько размягчившись при этом,

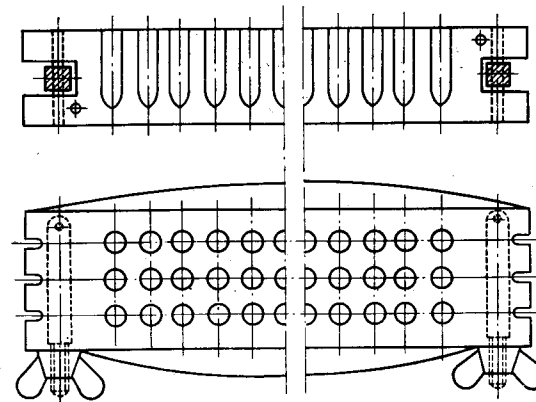


Рис. 30. Форма для получения ректальных суппозиториев методом выливания.

дощечку слегка наклоняют и выкатывают из шарика правильный конус с неострой вершиной. Выкатывание суппозиториев требует навыка. Неудачно сделанный суппозиторий следует превратить в шарик и выкатать вновь.

Выкатывание шариков и палочек производят так же, как суппозиториев, с той лишь разницей, что их окончательная форма полностью соответствует названию.

Метод выливания. Метод заключается в разливании расплавленной суппозиторной массы, находящейся на грани застывания, в специальные формы (рис. 30). Выливанием можно приготовить суппозитории, шарики и палочки практически на любой основе. Если входящие в состав суппозиториев вещества растворяются в основе, то процесс приготовления сводится к выливанию расплавленной смеси в формы с последующим охлаждением. Иначе обстоит дело, если вещества не смешиваются с основой и, будучи различного удельного веса, в жидкой среде могут разделиться, что повлечет за собой нарушение дозирования. Во избежание этого необходимо, чтобы: 1) консистенция расплавленной массы была достаточно густой (близкой к температуре застывания); 2) разливание производилось по возможности быстро, желательно с перемешиванием массы; 3) формы немедленно охлаждались (выливают массу также в предварительно охлажденные формы).

№ 129. Rp.: Zini oxydi 0,8
Butyrolī q. s. ut f. suppositorium
D. t. d. N. 4
S. По 1 суппозиторию 3 раза в день

В данном случае цинка окись практически нерастворима в основе, поэтому ее вводят в суппозиторную массу по типу сус-

пендирования в виде сухих мельчайших порошков. В качестве основы прописан искусственный сплав из 90% гидрогенизированного жира (саломас) и 10% парафина, называемый бутиролом.

Для определения количества основы необходимо знать объем формы. Обычно ее выражают косвенно — массой суппозиторий, отлитых в данной форме в виде чистой, без добавления других веществ, основы. При вычислении требуемого количества основы для получения суппозиторий методом выливания следует учитывать, что часть этого объема занимают лекарственные компоненты массы. Количество основы должно быть соответственно уменьшено.

На практике при расчете пользуются так называемым обратным коэффициентом замещения ($1/E$). Последний обозначает количество жировой основы, эквивалентное по объему 1 г лекарственного вещества. В табл. 12 приведены значения $1/E$ для некоторых лекарственных веществ по И. А. Муравьеву.

Таблица 12

Значения обратных коэффициентов замещения ($1/E_{ж}$) для жировой основы с удельным весом 0,95 и некоторых лекарственных веществ

Лекарственное вещество	$1/E_{ж}$	Лекарственное вещество	$1/E_{ж}$
Борная кислота	0,625	Резорцин	0,77
Висмута нитрат ос-новной	0,21	Фенилсалицилат	0,72
Дерматол	0,4	Протаргол	0,72
Ксероформ	0,21	Фенол	0,91
Ихтиол	0,91	Хлоралгидрат	0,67
Квасцы	0,56	Танин	1,1
Морфина гидрохлорид	0,77	Цинка окись	0,21
Опий в порошке	0,72	Цинка сульфат	0,5

Обратный коэффициент замещения цинка окиси по жировой основе с удельным весом 0,95 равен 0,21. Это означает, что 0,21 г масла какао или близкого по удельному весу бутирола занимает объем, равный объему 1 г порошкообразной цинка окиси.

Чистой жировой основы для заполнения 4 гнезд формы для выливания суппозиторий, вмещающих по 3 г каждая, следовало бы взять $4 \times 3 = 12$ г. Однако в составе суппозиторной массы должно находиться $0,8 \times 4 = 3,2$ г цинка окиси. Это количество медикамента займет объем весом $3,2 \times 0,21 = 0,672$ г, следовательно бутирола необходимо взять $12 - 0,672 = 11,328$ г, или округленно 11,33 г.

Бутирол в виде стружки помещают в фарфоровую чашку с носиком и расплавляют на водяной бане. К расплавленной

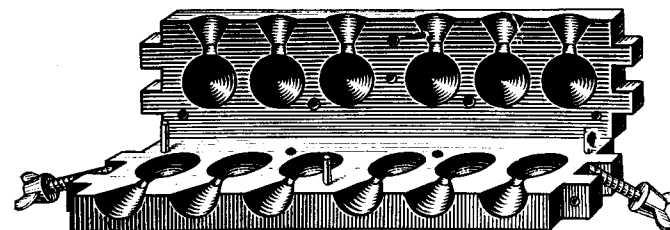


Рис. 31. Форма для выливания шариков.

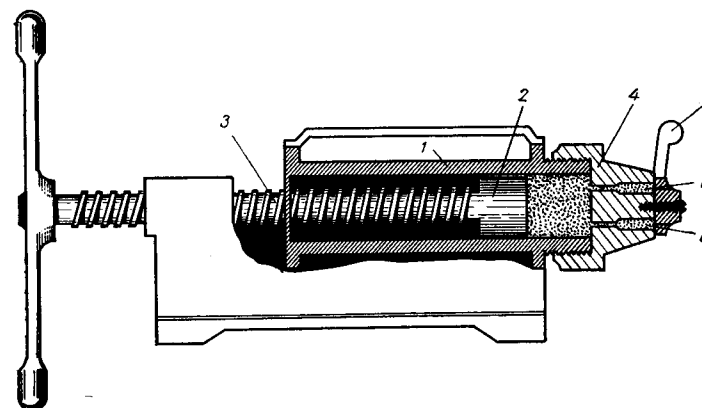


Рис. 32. Пресс для получения суппозиторий (объяснение в тексте).

полуостывшей массе в той же чашке примешивают с помощью небольшого пестика тонко измельченный порошок цинка окиси. Смесь помешивают до начала загустения, затем, слегка обогрив носик чашки на маленьком пламени, быстро разливают массу в охлажденные формы, наполняя их точно до краев. Наполненные формы охлаждают в холодильнике, после чего соскребают ножом застывшую массу, выступающую из форм, последние развинчивают и вынимают суппозитории путем нажима на их основания по направлению к вершине.

При выливании шариков и палочек используют соответствующие формы (рис. 31). Технология та же, что и при выливании суппозиторий.

Метод прессования. В аптечной практике этот метод используют для получения цилиндрических суппозиторий (в форме снарядов и палочек). Их готовят с помощью специального пресса (рис. 32), состоящего из массивного медного цилиндра (1), поршня (2),двигающегося при помощи винта (3), матрицы (4) на три формы-суппозитория и упора (5).

Суппозиторную массу помещают в цилиндр и поршнем через каналы под давлением подают в полости матрицы. После их заполнения (что узнают по резко затрудненному вращению

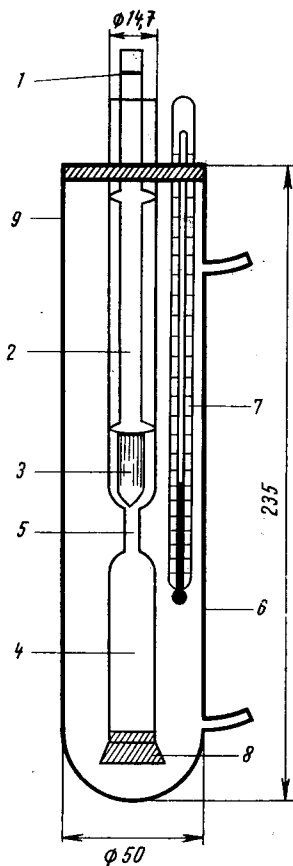


Рис. 33. Прибор для определения времени полной деформации суппозиториев (объяснение в тексте).

вниз и тотчас включают секундомер. Время в минутах, в течение которого стержень опустится до такого положения, когда риска (1), нанесенная на нем, совпадает с уровнем трубки, принимают за время деформации, которое должно находиться в пределах 3—15 мин. Перед проведением опыта суппозиторий в течение 15 мин выдерживают на льду.

Ректальные капсулы

Под этим названием подразумеваются твердые пустотелые жировые или на иной основе капсулы, представляющие собой заданных размеров емкости, наполненные лекарственными ве-

винта поршня отвинчивают упор и спрессованные суппозитории (6) выталкивают из пресса. Все расчеты по нахождению требуемого количества основы при получении суппозиториев указанным методом производят точно так же, как и при методе выливания.

Определение времени полной деформации. Для суппозиториев, изготовленных на основах, не растворяющихся в секретах слизистых оболочек (в основном на жировых основах), определяют время полной деформации. Это фармакопейный метод оценки качества суппозиториев, позволяющий косвенно установить время, с которого начинается терапевтическое действие заключенного в суппозиторную массу лекарственного вещества.

Определение времени полной деформации суппозиториев производят в стеклянном приборе (рис. 33), состоящем из открытой с обоих концов трубки (4) с капиллярным переходом и стержня (2) с цилиндрическим утолщением на конце. Перед началом опыта трубку с короткого конца закрывают пробкой (8) и наполняют водой при 37°C. В длинный конец опускают стержень (массой 30 г) утолщением вниз и весь прибор помещают в сосуд (9) с циркулирующей при 37°C водой. Через 3—5 мин под стержень помещают суппозиторий (3) острым концом

ществами в виде порошка, раствора, эмульсии, мази и т. д.

Приготовление полых суппозиториев — ректальных капсул — производят отливанием расплавленной основы в специальные формы, снабженные вынимающимися и центрированными относительно гнезд формы металлическими штифтами. Гнезда формы, слегка смазанные мыльным спиртом, наполняют расплавленной массой на 2/3 объема, после чего в них встают штифты, укрепленные на общей пластинке и также смазанные мыльным спиртом, после застывания массы штифты вынимают.

В качестве основы для ректальных капсул применяют масло какао и другие жировые основы, желатино-глицериновые смеси (64—70% желатина и 30—35% глицерина) и т. д. В настоящее время наибольшее распространение получили желатиновые ректальные капсулы. Внутри готовой капсулы помещают соответствующее лекарственное вещество и отверстие аккуратно заливают той же массой, из которой был изготовлен корпус суппозитория. Масса должна быть охлаждена до состояния начинающегося загустения. После застывания пробки свечи готовы к применению.

Отпуск и хранение суппозиториев

Жировые суппозитории и шарики после изготовления запечатывают в целлофан или фольгу или завертывают в кусочки тонкой парафиновой бумаги, студневидные свечи — в кусочки вощаной или парафинированной бумаги. Шарики на желатино-глицериновой основе не завертывают, а помещают в гофрированные колпачки. Затем их обязательно укладывают в отпускные картонные коробки с гнездами для отдельных суппозиториев и шариков. Палочки помещают между складками гофрированной бумаги, вложенной в картонную коробку, и сверху закрывают кусочком пергамента.

Суппозитории следует хранить в прохладном и сухом месте. Следует иметь в виду, что жировые основы (особенно содержащие водные растворы) прогоркают и оказывают раздражающее действие. Желатино-глицериновые массы в свою очередь легко плесневеют и заселяются микробами, поэтому при их приготовлении следует особенно тщательно соблюдать гигиенические правила.

Глава XVIII

ИНЪЕКЦИОННЫЕ РАСТВОРЫ

Инъекционные растворы — лекарства, вводимые в организм при помощи шприца с нарушением целостности кожных и слизистых покровов, являются сравнительно новой лекарственной формой. Идея введения лекарственных веществ через нару-

шенный кожный покров возникла в 1785 г., когда врач Фуркруа с помощью специальных лезвий (скарификаторов) делал на коже насечки и в полученные ранки втирал лекарственные вещества.

Впервые подкожное впрыскивание лекарств было осуществлено в начале 1851 г. русским врачом Владикавказского военного госпиталя Лазаревым. В 1852 г. Правацем был предложен шприц современной конструкции. Начиная с этого времени, инъекции стали общепризнанной лекарственной формой.

В настоящее время этот способ введения лекарства является широкоупотребительным. Удельный вес инъекционных растворов в экстенпоральной рецептуре хозрасчетных аптек составляет около 15%, а в аптеках лечебно-профилактических учреждений достигает 40—50%.

Инъекционный способ введения лекарств имеет ряд преимуществ:

1) обеспечивает быстрый терапевтический эффект (действие введенного инъекционным путем лекарственного вещества наступает через несколько секунд);

2) дает возможность точно дозировать лекарственное вещество;

3) вводимые лекарственные вещества поступают в кровяное русло, минуя такие защитные барьеры организма, как желудочно-кишечный тракт и печень, способные изменять, а иногда и разрушать лекарственные вещества;

4) позволяет ввести лекарственные вещества больному, находящемуся в бессознательном состоянии.

Отрицательными сторонами инъекционного введения являются:

1) опасность внесения инфекции;

2) болезненность в результате травмирования иглой шприца тканей, изменений осмотического давления, сдвигов рН и т. д.;

3) возможность закупорки твердыми веществами или пузырьками воздуха мелких кровеносных сосудов — эмболии.

Одним из важнейших требований при изготовлении инъекционных лекарств является соблюдение правил асептики.

Асептика — это определенный режим работы, комплекс организационных мероприятий, позволяющий свести к минимуму возможность попадания микроорганизмов в лекарственную форму,готавливаемую из стерильных материалов.

Соблюдение асептических условий обязательно при изготовлении всех инъекционных и глазных лекарств, в том числе лекарств, допускающих термическую стерилизацию. Стерилизация лекарства, приготовленного без соблюдения асептики и загрязненного вследствие этого микрофлорой, не освобождает его ни от тел погибших микроорганизмов, ни от выделенных

ими токсинов. Применение лекарства, хотя и стерилизованного, но содержащего мертвые микроорганизмы или выделенные ими токсины, опасно тем, что может вызвать разнообразные побочные явления.

Однако соблюдение асептики приобретает особо важное значение при изготовлении лекарств, не переносящих термической стерилизации. Такими лекарствами являются, например, растворы с термолабильными веществами. В равной степени взвеси и эмульсии являются малоустойчивыми системами, в которых при нагревании резко усиливаются процессы рекристаллизации, флоккуляции (взвеси) и коалесценции (эмульсии). В этих случаях строжайшее соблюдение асептических условий — единственный путь получения лекарств, по состоянию весьма близких к понятию стерильных. По ГФХ это достигается тем, что растворитель или основу для мази, инструменты и посуду стерилизуют отдельно, а термолабильные лекарственные вещества асептически взвешивают и растворяют в стерильном растворителе (иногда с добавлением консервантов) или смешивают со стерильной основой стерильными инструментами и помещают в стерильную посуду. Нетермолабильные компоненты лекарства при этом также стерилизуют. Лекарства изготавливают в специальном блоке.

Асептические блоки организуются в хозрасчетных аптеках I—III категорий, центральных районных и межбольничных аптеках, а также аптеках лечебно-профилактических учреждений на 200 коек и более. Блок должен состоять из трех комнат: асептической, предасептической (тамбур) и аппаратной. В асептической производят непосредственное приготовление лекарств, в аппаратной размещается тепло- и паровыделяющая аппаратура (автоклав, дистилляционные аппараты и др.). Асептическая и аппаратная сообщаются через тамбур, выполняющий роль шлюза, препятствующего загрязнению воздуха асептической извне. Тамбур используется для подготовки сотрудников к работе. В нем обрабатывают руки, надевают стерильную одежду и респиратор. В перегородке, отделяющей асептическую от аппаратной и асептическую от смежного с ней помещения (ассистентская), необходимо предусмотреть окна-шлюзы, оборудованные ультрафиолетовыми завесами для передачи приготовленных лекарств и необходимых материалов.

Если оборудование, размещенное в асептической, занимает площадь около 5 м², то при коэффициенте 1:4 площадь асептической должна составлять 20 м². Площадь аппаратной можно рассчитать, исходя из площади, занятой оборудованием (3 м²·4=12 м²). Площадь предасептической, используемой лишь периодически, может составлять 4—5 м². В асептической комнате должно быть достаточное естественное освещение, а также должна быть оборудована скрытая электрическая про-

водка. Система приточно-вытяжной вентиляции должна предусматривать очистку воздуха от пыли и микроорганизмов путем фильтрации его через масляный сетчатый фильтр, задерживающий пылевые частицы, а затем через бактериологический фильтр, задерживающий аэрозоли и микроорганизмы.

Штукатурные карнизы должны быть простейшего профиля, не допускающего скопления пыли. Пол комнаты следует покрыть линолеумом или выложить метлахской плиткой, а стены, потолок и мебель выкрасить белой масляной краской. Столы должны быть покрыты пластиком.

В тамбуре и аппаратной необходимо смонтировать умывальники, имеющие подводку холодной и горячей воды. Желательно, чтобы конструкция водопроводных кранов позволяла открывать и закрывать их без прикосновения вымытых рук. Кроме того, в аппаратной должны быть устроены краны для питания дистилляционного аппарата и водоструйного насоса. Необходимо предусмотреть встроенные шкафы: в тамбуре — для хранения спецодежды, в стерилизационной — для хранения инвентаря.

Для удобства стерилизации настольные весы должны быть из нержавеющей стали, а ручные весы должны иметь фарфоровые чашечки, подвешенные на металлических цепочках. Стерильную посуду и приборы следует хранить под стеклянными колпаками.

В асептическом блоке необходимо постоянно поддерживать безупречную чистоту: пол, стены и оборудование ежедневно мыть теплой водой с мылом. За 1½—2 ч до начала работы должны включаться потолочные (ПБО) и настенные (НБО) бактерицидные облучатели.

Ассистенты, занятые изготовлением стерильных лекарств, должны соблюдать правила личной гигиены: работать в стерильных наглухо закрытых (хирургических) халатах и специальных туфлях, рот и нос закрывать стерильной марлевой повязкой (маской), перед работой тщательно мыть руки теплой водой с мылом и щеткой, сушить их стерильным полотенцем или над электрическим обогревателем.

Асептический блок в аптеках располагают с учетом рациональной организации всего производственного цикла, но вдали от торгового зала, санитарного узла и фасовочных, так как воздух этих помещений наиболее загрязнен. В небольших аптеках, где нет выделенных асептических блоков, стерильные лекарства приготавливают в настольных боксах, которые могут быть разной конструкции. Простейший из них изображен на рис. 34.

В зависимости от пути введения различают инъекции *внутрикожные, подкожные, внутримышечные, внутрисосудистые, спинномозговые, внутричерепные, внутрибрюшинные, внутриплевральные, внутрисуставные и т. д.*

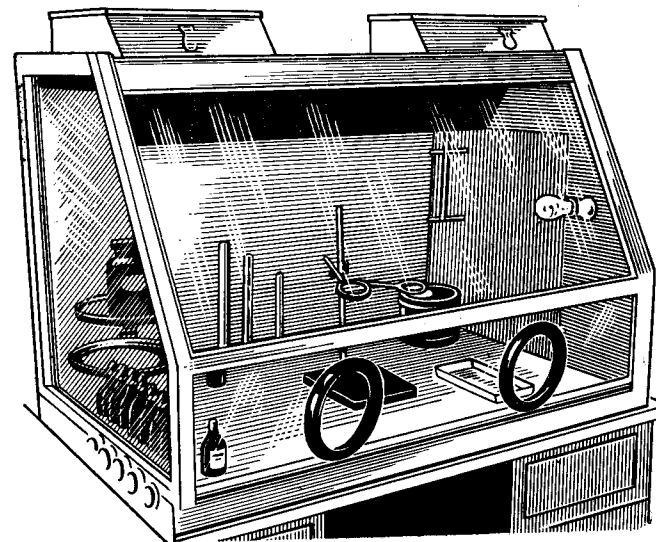


Рис. 34. Настольный бокс.

Термин «инъекция» имеет двоякий смысл. Им обозначают как процесс введения лекарственного вещества в виде инъекционного раствора, так и вводимую жидкость.

В ГФХ инъекциям посвящена статья № 286, где изложен ряд специфических требований, которым они должны удовлетворять.

К лекарственным формам для инъекций предъявляются следующие требования: отсутствие механических примесей, стерильность, стойкость, апирогенность, а к отдельным инъекционным растворам — изотоничность, что указывается в соответствующих статьях или рецептах. Рассмотрим подробнее эти требования и условия их обеспечения.

ОТСУТСТВИЕ МЕХАНИЧЕСКИХ ПРИМЕСЕЙ

Все инъекционные растворы не должны содержать каких-либо механических примесей и должны быть совершенно прозрачными. К числу включений, которые могут содержаться в инъекционном растворе, относятся частицы пыли, волокна материалов, используемых для фильтрации, и любые иные твердые частицы, которые могут попасть в раствор из посуды, в которой он готовится. Главная опасность наличия в инъекционном растворе твердых частиц — возможность закупорки сосудов, которая может вызвать смертельный исход в случае,

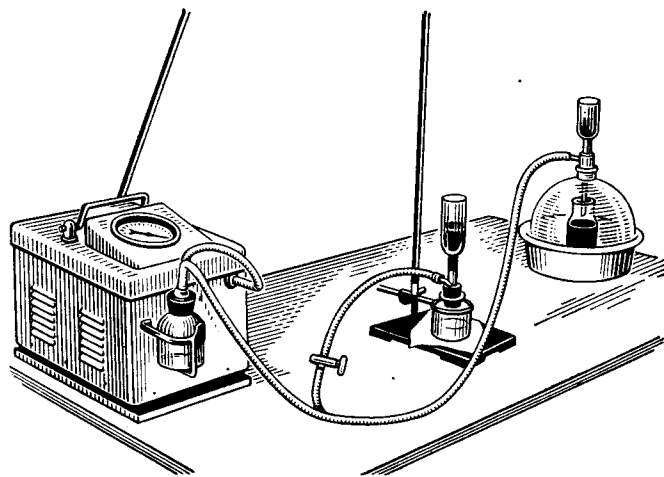


Рис. 35. Электроотсасыватель (прибор для фильтрации жидкостей под вакуумом).

если закупоренными окажутся сосуды, питающие сердце или продолговатый мозг.

Для освобождения от механических загрязнений инъекционные растворы подвергают фильтрованию. В аптечных условиях для фильтрования инъекционных растворов наиболее часто применяют двойной складчатый фильтр из плотной фильтровальной бумаги с комочком гигроскопической ваты или микропористые фильтры. Складывание бумажного фильтра должно производиться при помощи шпателя на чистом листе бумаги, по возможности без прикосновения рук. Необходимо всегда иметь в запасе готовые фильтры.

При фильтровании через двойной складчатый фильтр первую часть фильтрата, в которой могут содержаться механические примеси, собирают вначале в подсобную стерильную склянку, из которой затем вновь переливают на фильтр. Фильтруют раствор до полного отсутствия в нем механических примесей.

В случае необходимости фильтрования значительных количеств растворов для инъекций пользуются также фильтровально-вакуумными установками различной конструкции. Фильтрующей поверхностью в них часто служит стеклянный фильтр № 4. Вакуум создается с помощью водоструйного насоса или аппарата «Электроотсасыватель» (рис. 35). Применяются также фильтровальные установки карусельного типа производительностью 5—8 л жидкости в час и фильтры Конева, разработанные в Харьковском научно-исследовательском химико-фармацевтическом институте.

СТЕРИЛЬНОСТЬ

Стерильность инъекционных растворов,готавливаемых в условиях аптеки, обеспечивается в результате неукоснительного соблюдения правил асептики, а также стерилизации этих растворов.

Стерилизацией, или обеспложиванием, называется полное уничтожение в том или ином объекте жизнеспособной микрофлоры.

При изготовлении инъекционных растворов стерилизации подвергают посуду, вспомогательные материалы, исходные продукты и готовый раствор.

Таким образом, работа по приготовлению растворов для инъекций должна начинаться со стерилизации и заканчиваться ею.

Стерилизация осуществляется физическими, механическими и химическими методами.

Физические методы стерилизации. К физическим методам стерилизации относится воздействие высокой температуры на стерилизуемые объекты (тепловая стерилизация), а также воздействие ультрафиолетовым излучением, токами высокой частоты, ультразвуковыми колебаниями, радиоактивным излучением, инфракрасными лучами и т. д.

В аптечной практике для стерилизации посуды и лекарств пользуются исключительно способами, основанными на воздействии высоких температур. Ультрафиолетовое облучение находит применение главным образом для обеззараживания воздуха аптечных помещений, тары и поступающих в аптеку рецептов.

Использование высокой температуры для стерилизации основано на необратимой коагуляции протоплазмы, пирогенетическом ее разрушении и на повреждении ферментных систем микробной клетки. Температура и длительность нагревания, необходимые для достижения стерильности, могут изменяться в зависимости от вида микрофлоры и других условий.

Большинство патогенных микроорганизмов погибают при температуре около 60 °С, но их споры выдерживают значительно более высокую температуру. Текущий пар и кипящая вода убивают микроорганизмы значительно быстрее, хотя многие споры и в этих условиях сохраняются несколько часов (особенно в вязких средах). Чистый водяной пар действует сильнее, чем в смеси с воздухом. Пар под давлением (при температуре выше 100 °С) убивает микроорганизмы быстрее. Сухой горячий воздух убивает бактерии и споры при более высокой температуре по сравнению с водяным паром. Выбор метода зависит от свойств стерилизуемого объекта. Выбирая метод стерилизации, стремятся к полной ликвидации живой микрофлоры и спор, сохраняя в то же время неизменным лекарствен-

ное вещество. При выборе стерилизации руководствуются статьей ГФХ «Стерилизация» (см. с. 991).

В практике находят применение следующие физические методы стерилизации.

1. Стерилизация сухим жаром. Стерилизуемый объект нагревают в сушильном шкафу при температуре 180 °С в течение 20—60 мин или при 200 °С в течение 10—30 мин. Сухим жаром стерилизуют стеклянную и фарфоровую посуду, жиры, вазелин, глицерин, термоустойчивые порошки (каолин, стрептоцид, тальк, кальция сульфат, цинка окись и др.).

В сушильных шкафах нельзя стерилизовать водные растворы в склянках, так как вода при высоких температурах превращается в пар и склянка может быть разорвана.

2. Стерилизация влажным жаром. При использовании этого способа стерилизации комбинируются воздействие высокой температуры и влажности. Если сухой жар вызывает главным образом пирогенетическое разрушение микроорганизмов, то влажный жар — коагуляцию белка, требующую участия воды.

На практике стерилизацию влажным жаром производят при температуре 50—150 °С и осуществляют следующими способами.

Кипячение. Этим способом стерилизуют резиновые предметы, хирургический инструментарий, стеклянную посуду. Применять кипячение для стерилизации инъекционных растворов не рекомендуется, так как по эффективности оно значительно уступает стерилизации паром.

Стерилизация текучим паром. Текучим называется насыщенный водяной пар (без примеси воздуха), имеющий давление 760 мм рт. ст. и температуру 100 °С. Стерилизацию текучим паром осуществляют в паровом стерилизаторе или автоклаве при 100 °С в течение 30—60 мин в зависимости от объема раствора. Это один из распространенных методов стерилизации инъекционных растворов в аптеках.

Стерилизация паром под давлением (автоклавирование). Осуществляется в автоклавах разной конструкции. Автоклав представляет собой герметически закрывающийся сосуд, состоящий из толстостенной стерилизационной камеры и кожуха (рис. 36). На автоклаве имеются предохранительный клапан, обеспечивающий выход пара при избыточном давлении, и манометр. При каждом автоклаве должны быть инструкция по его эксплуатации и уходу, а также паспорт котлонадзора.

Стерилизуемый объект помещают внутрь паровой камеры. Водяную камеру подвергают нагреванию. Вначале автоклав нагревают при открытом кране до тех пор, пока пар не пойдет сильной сплошной струей и не вытеснит находящийся в автоклаве воздух, который значительно снижает теплопроводность водяного пара (при содержании в водяном паре 5% воздуха она уменьшается на 50%).

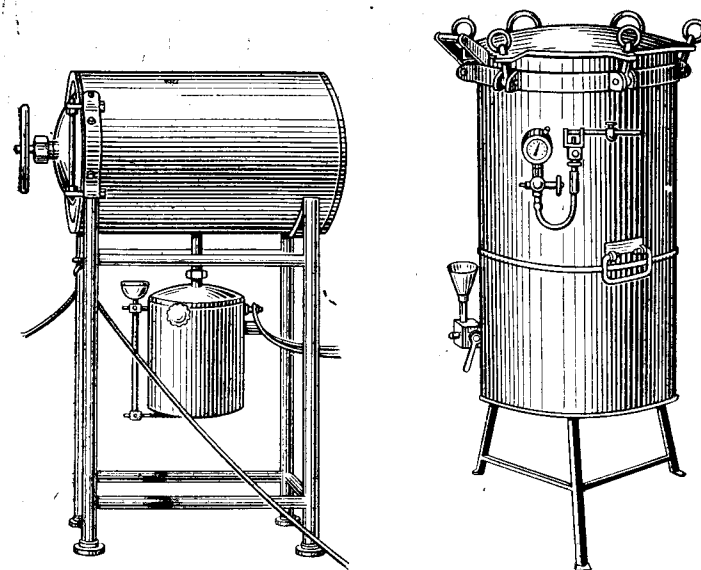


Рис. 36. Медицинский автоклав.

Во время нагревания автоклава после закрывания крана необходимо следить за давлением, параллельно с возрастанием которого увеличивается температура пара. Зависимость между температурой и давлением пара выражается следующим образом:

1 атм	100 °С
1,5 »	112,7 °С
2 »	119,6 °С
3 »	132,9 °С
5 »	151,1 °С

Автоклавирование — наиболее надежный способ стерилизации. Обычно стерилизацию в автоклаве производят при 119—121 °С в течение 8—15 мин в зависимости от объема раствора. Этим гарантируется достаточно полная стерилизация независимо от вида микроорганизма. Таким образом стерилизуют посуду, бумажные и стеклянные фильтры, инструменты, водные растворы устойчивых к воздействию высокой температуры лекарственных веществ, перевязочный материал.

В некоторых случаях нагревание насыщенным паром в автоклаве при 119—121 °С осуществляют до 120 мин, а если стерилизацию проводят при 110 °С, то ее продолжительность составляет 30—60 мин.

3. Дробная стерилизация. При дробной стерилизации объект (обычно водный раствор) нагревают текучим паром при 100 °С в течение 30 мин, затем раствор выдерживают при комнатной

температуре 24 ч, после чего снова стерилизуют в тех же условиях (30 мин при 100 °С). Описанный цикл повторяют 3—5 раз. При первом нагревании погибают вегетативные формы микроорганизмов, при последующих — вновь появившиеся вегетативные формы. Вследствие длительности этот способ в аптеках применяется редко.

4. Пастеризация — однократное нагревание объекта при температуре 60 °С в течение 1 ч или при температуре 70—80 °С в течение 30 мин. Позволяет уничтожить вегетативные формы микробов (кроме термофильных), но не споры.

5. Тиндализация (дробная пастеризация). При тиндализации объект нагревают при температуре 60—65 °С по 1 ч ежедневно в течение 5 дней или при 70—80 °С в течение 3 дней. Это надежный и бережный способ стерилизации термолabileльных лекарственных веществ. Однако вследствие длительности он мало пригоден для аптек и в последних почти не используется.

Ряд лет в фармацевтической технологии для стерилизации используется ультрафиолетовое (УФ) (длина волны 253,7 нм) и γ -излучение. Источники УФ-излучения — ртутные лампы. Бактерицидное действие УФ-излучения основано на адсорбировании УФ-лучей нуклеиновыми кислотами микроорганизмов, что является причиной их гибели. Наиболее мощное бактерицидное действие оказывают лучи с длиной волны 253—258 нм. В аптечной практике широкое применение нашла бактерицидная лампа БУВ-30 (бактерицидная увиолевая; цифра после аббревиатуры обозначает мощность лампы в ваттах), представляющая собой газоразрядную ртутную лампу низкого давления, выполненную из прозрачного для УФ-излучения увиолевого стекла. Лампы БУВ применяются для стерилизации воздуха, стен и оборудования в боксах, стерилизационных и ассистентских комнатах, а также для стерилизации дистиллированной воды.

Стерилизация фильтрованием. Микроорганизмы, их споры и продукты жизнедеятельности являются нерастворимыми образованиями, которые могут быть отделены от жидкости чисто механическим путем — фильтрованием сквозь микропористые фильтры.

Механические способы обеспложивания обычно используют при стерилизации растворов термолabileльных веществ, а также в качестве предварительной операции перед термической стерилизацией (для уменьшения содержания частиц убитых микроорганизмов в инъекционном растворе).

Для стерилизации фильтрованием применяют мембранные фильтры, фильтры из волокнистых материалов и керамические свечи.

Мембранные фильтры применяют для достижения высокой стерильности. Фильтрующей частью является мембра-

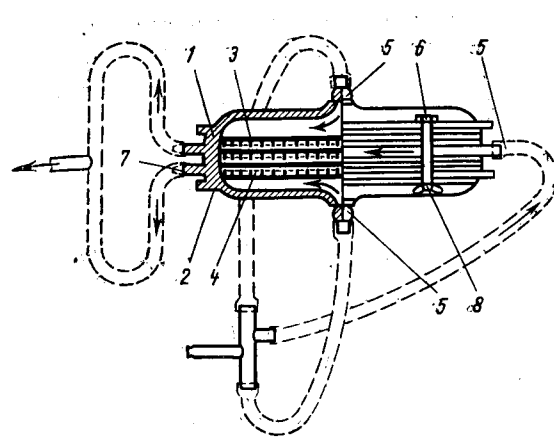


Рис. 37. Фильтр Сальникова (объяснение в тексте).

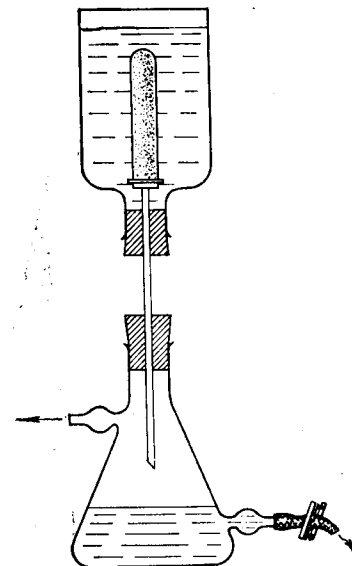


Рис. 38. Керамический фильтр.

на — пористый диск, изготавливаемый из эфиров целлюлозы или фторопласта, толщиной около 100 мкм с порами размером от 0,2 до 3 мкм. Они устойчивы к действию воды, разбавленных щелочей и кислот. После высушивания мембранные фильтры становятся хрупкими (особенно целлюлозные), поэтому в перерывах между использованием их хранят в дистиллированной воде с добавлением антимикробного средства.

К группе фильтров из волокнистых материалов — бактериальных фильтров — относятся фильтры Зейтца и фильтры Сальникова (СФ). Основными частями фильтра СФ (рис. 37) являются корпус, состоящий из крышек (1—2) с входными штуцерами (5) и рам (3) (3 или 7 штук) с сетками (4), стягивающим болтом (6) и штуцерами (7). Для фильтрации служат асбестовые пластины диаметром до 300 мм. Пластины вкладывают между рамами и крышками, которые соединяются друг с другом с помощью шпилек и гаек-барашков (8). Фильтруемая жидкость проходит через асбестовые пластины, попадает в межрамное пространство и выходит наружу через выходные штуцеры рам. Фильтр Сальникова, как и другие бактериальные фильтры, работает *под давлением*. Перед работой собранный фильтр подвергают тепловой стерилизации.

К керамическим свечам (рис. 38) относятся фильтры, имеющие вид полых цилиндров, выполненных из неглазирванного фарфора и открытых с одного конца. Фильтрование может осуществляться двумя способами: либо жидкость вводят

внутри фильтра, и она, просачиваясь через пористые стенки, вытекает в стерильный приемный сосуд (свечи Шамберлана), либо, наоборот, жидкость просачивается через стенки внутри свечи и оттуда собирается в стерильный сосуд (свечи Беркефелда).

Керамические свечи работают *под вакуумом*.

Действие свечей тем совершеннее, чем мельче и равномернее их поры. Свечи требуют аккуратности в работе; малейшая трещина делает их непригодными. Через один фильтр можно пропускать только одноименные растворы. Вследствие прорастания фильтров (засасывание микробов внутри свечи) необходима их периодическая очистка (выщелачивание бактериальных тел паром в автоклаве) или стерилизация сухим жаром при 150—170 °C в течение 1 ч.

В отличие от фильтрования для удаления из инъекционного раствора механических примесей основное действие ультрамикropористых перегородок стерилизующих фильтров заключается не в механической задержке, а в адсорбции микроорганизмов на большой поверхности, образуемой стенками пор фильтра.

Химические методы стерилизации. Стерилизацию химическим путем осуществляют, воздействуя на микрофлору химическими веществами, уничтожающими ее. Такие химические вещества называют антимикробными. Основное требование к антимикробным веществам, применяемым для стерилизации инъекционных растворов, — их полная безвредность для организма человека.

Химическую стерилизацию, как и механическую, применяют для обеспложивания растворов, содержащих термолабильные лекарственные вещества. В фармацевтической практике с этой целью используют следующие вещества.

Нипагин — метиловый эфир параоксибензойной кислоты, малорастворимый в воде (0,25% при 20 °C) и дающий хорошие результаты уже в концентрации 0,05%. Применяется в концентрации 0,25%, в которой его бактерицидность превышает таковую фенола в 2,6 раза.

Нипазол — пропиловый эфир параоксибензойной кислоты, малорастворим в воде (0,03% при 20 °C). Бактерицидность его более чем в 5 раз выше, чем нипагина. Ввиду малой растворимости в воде рекомендуется применять 0,07% раствор смеси 7 частей нипагина и 3 частей нипазола.

Хлорбутанолгидрат (хлорэтон) — бесцветное кристаллическое вещество с запахом камфоры. Применяется в концентрации до 0,5%.

Трикрезол — метилфенол (смесь всех трех изомеров), обладающий большей бактерицидностью, чем фенол, и при этом значительно меньшей ядовитостью. Применяется в концентрации до 0,3%.

Антимикробные вещества ни в коем случае нельзя вводить в состав инъекционного лекарства произвольно. Это делается только с согласия врача и по соответствующей прописи. На сигнатуре должны быть указаны наименование и количество использованного антимикробного средства.

Газовая («холодная») стерилизация. Этот вид химической стерилизации основан на применении летучих дезинфицирующих веществ, легко удаляемых из стерилизуемого объекта путем слабого нагревания или вакуума. Применяется для стерилизации чувствительных к нагреванию лекарственных веществ. На практике используются два вещества — окись этилена и β-пропиолактон. Их антимикробное действие основано на спонтанном гидролизе, которому указанные газы подвергаются в растворе, в результате чего образуются соединения, непосредственно действующие на микроорганизмы.

Метод стерилизации окисью этилена в смеси с углекислым газом был включен в Фармакопею США издания 1965 г. и Британскую фармакопею издания 1963 г. Жидкая окись этилена кипит при 10,7 °C, хранится в стабильных баллонах, легко воспламеняется, раздражающе действует на кожу. В концентрации 0,5 мг на 1 мл окись этилена становится безвредной для человека. Для еще большего уменьшения вредного воздействия применяется в смеси с углекислым газом (9+1 часть). Окись этилена используют для стерилизации как термолабильных веществ, так и инструментов, аппаратуры, пластмасс, перевязочных материалов. Обработку осуществляют в специальных аппаратах с камерами, где поочередно создают вакуум и давление, после чего производят 2—4-кратную обработку стерильным воздухом. Для стерилизации растворов достаточно 400—500 мг окиси этилена на 1 л при 20 °C; длительность экспозиции 6 ч. Для стерилизации растворов β-пропиолактоном применяют 0,2% объемную концентрацию газа при 37 °C в течение 2 ч.

СТАБИЛЬНОСТЬ

Стабильностью, или стойкостью (устойчивостью), инъекционных растворов (как и других лекарств) называется неизменность свойств содержащихся в них лекарственных веществ.

Стабильность лекарств для инъекций достигается строгим соблюдением асептических условий их приготовления, подбором оптимальных условий (температура, время) стерилизации, применением допустимых антимикробных средств, позволяющих достигать необходимого эффекта стерилизации при более низких температурах, и, наконец, использованием стабилизаторов — веществ, повышающих химическую устойчивость лекарственных веществ в инъекционных растворах. Из 165 официальных (ГФХ) инъекционных растворов 62 (около 40%)

требуют введения стабилизаторов для использования других способов увеличения стабильности.

Стабилизация растворов легкоокисляющихся веществ. К легкоокисляющимся веществам относятся лекарственные вещества, имеющие в своей молекуле спиртовые, фенольные, карбоксильные радикалы, аминогруппы и другие функциональные группы с подвижным атомом водорода. Под воздействием кислорода воздуха они легко окисляются, вызывая разложение лекарственного вещества.

С целью стабилизации растворов подобных веществ используют антиоксиданты — вещества, окисляющиеся значительно легче лекарственных веществ и предотвращающие тем самым окисление последних. К их числу относятся натрия сульфит, натрия бисульфит, натрия метабисульфит, ронгалит, тиомочевина, аскорбиновая кислота, парааминофенол, дигидрат двуназиевой соли этилендиаминтетрауксусной кислоты (трилон Б), инозитфосфорная кислота, унитиол.

Натрия сульфит применяют для стабилизации инъекционных растворов аскорбиновой кислоты и стрептоцида; натрия парааминосалицилат, натрия метабисульфит — для стабилизации растворов адреналина, норадrenalина гидрохлорида, эрготала, новокаинамида; ронгалит — для стабилизации раствора этазола; натрия; унитиол — для стабилизации раствора тиамина бромид.

Стабилизация растворов глюкозы. При стерилизации растворов глюкозы для инъекций, особенно в щелочном стекле, происходят окисление, полимеризация и карамелизация глюкозы. Наблюдается пожелтение, а иногда и побурение растворов. Среди продуктов разложения глюкозы обнаруживаются глюконовая кислота, следы уксусной, муравьиной кислот и альдегида, в том числе ядовитый — оксиметилфурфурол.

Для стабилизации растворов глюкозы используют стабилизатор, предложенный Вейбелем и состоящий из смеси 0,26 г натрия хлорида и 5 мл 0,1 н. раствора соляной кислоты на 1 л раствора глюкозы.

Для ускорения работы рекомендуется применять заранее приготовленный раствор стабилизатора, полученный по рецепту: 5,2 г натрия хлорида, 4,4 мл разведенной хлористоводородной кислоты (8,3%) и воды для инъекций до 1 л. Такого раствора стабилизатора к раствору глюкозы добавляют 5% независимо от ее концентрации. Роль хлористоводородной кислоты в стабилизаторе — нейтрализация щелочности стекла и уменьшение вследствие этого опасности карамелизации глюкозы. Хлорид натрия, по Вейбелю, образует комплексные соединения по месту альдегидной группы и тем самым предупреждает окислительно-восстановительные процессы в растворе.

Стабилизация растворов солей. К этой группе лекарственных веществ относятся соли алкалоидов и других азо-

тистых оснований, в том числе синтетических, имеющих в водных растворах нейтральную или слабокислую реакцию. В качестве стабилизатора таких растворов используют, как правило, 0,1 н. раствор хлористоводородной кислоты, которая подавляет гидролиз указанных лекарственных веществ в растворе. Водные растворы солей слабых кислот и сильных оснований (натрия нитрит, кофеин-бензоат натрия, натрия тиосульфат и др.) легко гидролизуются, приобретая слабощелочную реакцию. В связи с этим для подавления реакции гидролиза требуется увеличение pH среды, что и достигается добавлением необходимого количества щелочи — большей частью 0,1 н. раствора едкого натра.

АПИРОГЕННОСТЬ

Апирогенностью называется отсутствие в инъекционных растворах продуктов метаболизма микроорганизмов — так называемых пирогенных веществ, или пирогенов. Свое название пирогены (от лат. *pyr* — жар, огонь) получили за способность вызывать повышение температуры при попадании в организм.

Пирогенные вещества хорошо растворимы и легко проходят сквозь фильтры, величина пор которых превышает 50 нм. Величина же самих пирогенов составляет 1—50 нм. Они дают положительную реакцию на углерод с реактивом Молиша. Для их полного разрушения необходимо автоклавирование при 120 °С в течение нескольких часов.

В соответствии с требованиями ГФХ инъекционные растворы не должны содержать пирогенных веществ. Для обеспечения этого требования инъекционные растворы готовят на апирогенной воде для инъекций (или масле) с использованием медикаментов и других вспомогательных веществ, не содержащих пирогенов.

ИЗОТОНИЧНОСТЬ

Особую группу инъекционных растворов составляют изотонические, т. е. растворы с осмотическим давлением, равным осмотическому давлению жидкостей организма: плазмы крови, слезной жидкости, лимфы и т. д. Эти жидкости имеют постоянное осмотическое давление, которое в норме держится на уровне 7,4 атм. При введении в организм инъекционного раствора осмотическое давление жидкостей нарушается в результате сдвига осмотического равновесия.

Оболочки клеток, составляющих физиологические жидкости, в состоянии жизнедеятельности обладают свойством полупроницаемости, т. е., пропуская воду, в то же время не пропускают растворенные в ней вещества. При введении раствора с большим осмотическим давлением (гипертонический) в результате разности осмотических давлений вода выделяется из контактирующих с раствором клеток, что приводит к их сморщи-

ванию. Введение раствора с небольшим осмотическим давлением (гипотонический) вызывает разбухание клеток, вследствие чего происходит разрыв клеточной оболочки. Оба явления сопровождаются сильными болевыми ощущениями и представляют опасность для организма. Во избежание указанных неблагоприятных явлений следует вводить в организм раствор с давлением, равным осмотическому давлению жидкостей организма, — изотонический раствор.

Для приготовления изотонических растворов лекарственных веществ необходимо предварительно произвести соответствующие расчеты. Один из способов расчета изотонической концентрации основан на законе Вант-Гоффа, с помощью которого можно рассчитывать изотоническую концентрацию раствора разбавленного неэлектролита (недиссоциирующее вещество).

Зависимость между осмотическим давлением, концентрацией и температурой такого раствора можно выразить уравнением Клапейрона, которое может быть применено к разбавленным растворам вследствие того, что по закону Вант-Гоффа растворенные вещества ведут себя аналогично газам и поэтому к ним с достаточным приближением применимы газовые законы:

$$PV = nRT,$$

где P — осмотическое давление плазмы крови (7,4 атм); V — объем раствора в л; n — число грамм-молекул растворенного вещества; R — газовая постоянная (0,082 атм/л); T — абсолютная температура тела в °K ($273 + 37 = 310^\circ$).

Отсюда:

$$n = \frac{PV}{RT} = \frac{7,4 \cdot 1}{0,082 \cdot 310} = 0,29 \text{ г/мол} \cdot \text{л}.$$

Следовательно, для того чтобы приготовить изотонический раствор любого неэлектролита, следует взять 0,29 г/мол этого вещества на 1 л раствора.

Например, изотоническая концентрация раствора коразола, имеющего молекулярную массу 138,17, равна $0,29 \cdot 138,17 = 40$, т. е. на 1 л раствора следует взять 40 г коразола ($\sim 4\%$ раствора). Изотоническая концентрация раствора глюкозы, имеющей молекулярную массу 180, равна $0,29 \cdot 180 = 52,2$, т. е. на 1 л раствора нужно взять 52,2 г глюкозы (5% раствор). К недиссоциирующим веществам относятся также гексаметилен-тетрамин, сахароза, бемеград и др.

При расчете изотонической концентрации электролитов в уравнение Клапейрона вводят поправочный множитель i , называемый изотоническим коэффициентом. Для растворов электролитов, диссоциирующих полностью, он равен 0,156, для растворов слабодиссоциирующих электролитов — 0,2. Так, изотоническая концентрация раствора натрия хлорида, имеющего

молекулярную массу 58,5, будет равна $0,156 \cdot 58,5 = 9,1$, т. е. на 1 л раствора следует взять 9,1 г натрия хлорида (0,9% раствор). Изотоническая концентрация слабодиссоциирующего хинина дигидрохлорида, имеющего молекулярный вес 397,36, равна 79,4, т. е. на 1 л раствора необходимо взять 79,4 г хинина дигидрохлорида ($\sim 8\%$ раствор).

Более универсальным и точным методом расчета изотонических концентраций растворов является фармакопейный метод, основанный на использовании так называемых изотонических эквивалентов лекарственных веществ по натрия хлориду, подробно описанный в ГФХ. Так, например, при изготовлении инъекционного раствора по рецепту

№ 130. Rp.: Sol. Dicaini 0,3% 100,0
Natrii chloridi q. s.
ut f. sol. isotonica
DS.

находят по таблице ГФХ, что эквивалент дикаина по натрия хлориду равен 0,18. Это означает, что в случае изготовления инъекционного раствора из одного только натрия хлорида последнего потребовалось бы 0,9 г. Прописанные в рецепте 0,3 г дикаина эквивалентны $0,3 \cdot 0,18 \approx 0,05$ г натрия хлорида; таким образом, натрия хлорида следует взять $0,9 - 0,05 = 0,85$ г.

Изотонические концентрации могут быть определены и другими методами, например криоскопическим, основанным на сравнении констант депрессии температуры замерзания плазмы крови и растворов соответствующих лекарственных веществ.

Технология инъекционных растворов

В соответствии с указаниями ГФХ, в качестве растворителей для приготовления инъекционных растворов применяют воду для инъекций, персиковое и миндальное масла. Вода для инъекций должна отвечать требованиям статьи № 74 ГФХ. Персиковое и миндальное масла должны быть стерильными, а их кислотное число не превышать 2,5.

Инъекционные растворы должны быть прозрачными. Проверку производят при просмотре в свете рефлекторной лампы и обязательном встряхивании сосуда с раствором. Испытание растворов для инъекций на отсутствие механических загрязнений осуществляют согласно специальной инструкции, утвержденной Министерством здравоохранения СССР.

Инъекционные растворы готовят массо-объемным способом: лекарственное вещество берут по массе (весу), растворитель — до требуемого объема.

Количественное определение лекарственных веществ в растворах производят согласно указаниям в соответствующих статьях. Допустимое отклонение содержания лекарственного

вещества в растворе не должно превышать $\pm 3\%$ от указанного на этикетке, если в соответствующей статье нет другого указания.

Исходные лекарственные препараты должны удовлетворять требования ГФХ. Кальция хлорид, кофеин-бензоат натрия, гексаметиленetetрамин, натрия цитрат, а также магния сульфат, глюкоза, кальция глюконат и некоторые другие должны употребляться в виде сорта «для инъекций», обладающего повышенной степенью чистоты.

Во избежание загрязнения пылью, а вместе с ней и микрофлорой препараты, употребляемые для приготовления инъекционных растворов и асептических лекарств, хранят в отдельном шкафу в небольших банках, закрытых притертыми стеклянными пробками, защищенными от пыли стеклянными колпачками. При наполнении этих сосудов новыми порциями препаратов банка, пробка, колпачок должны каждый раз подвергаться тщательному мытью и стерилизации.

В связи с весьма ответственным способом применения и большой опасностью ошибок, которые могут быть допущены во время работы, приготовление инъекционных растворов нуждается в строгой регламентации и неукоснительном соблюдении технологии¹.

Не допускается одновременное приготовление нескольких инъекционных лекарств, содержащих различные ингредиенты или одинаковые ингредиенты, но в различных концентрациях, а также одновременное приготовление инъекционного и какого-либо другого лекарства.

На рабочем месте при изготовлении инъекционных лекарств не должно находиться никаких штангласов с лекарственными препаратами, не имеющими отношения кготавливаемому лекарству.

В аптечных условиях особое значение приобретает чистота посуды для приготовления инъекционных лекарств. Для мойки посуды применяют разведенный в воде в виде взвеси 1:20 порошок горчицы, а также свежеприготовленный раствор перекиси водорода 0,5—1% с добавлением 0,5—1% моющих средств («Новость», «Прогресс», «Сульфанол» и другие синтетические моющие средства) или смесь 0,8—1% раствора моющего средства «Сульфанол» и тринатрийфосфата в соотношении 1:9.

Посуду вначале замачивают в моющем растворе, нагретом до 50—60 °С, в течение 20—30 мин, а сильно загрязненную — до 2 ч и более, после чего тщательно моют и ополаскивают сначала несколько (4—5) раз водопроводной водой, а затем 2—3 раза дистиллированной водой. После этого посуду стерилизуют в соответствии с указаниями ГФХ (статья «Стерилизация»).

¹ В соответствии с «Инструкцией по контролю качества лекарств и основным требованиям по их изготовлению в аптеках» (приказ Министерства здравоохранения СССР № 768 от 29 октября 1968 г.).

лизируют в соответствии с указаниями ГФХ (статья «Стерилизация»).

Ядовитые вещества, необходимые для приготовления инъекционных лекарств, взвешиваются рецептаром-контролером в присутствии ассистента и немедленно используются последним для приготовления лекарства. Получая ядовитое вещество, ассистент обязан убедиться в соответствии наименования штангласа назначению в рецепте, а также в правильности набора тигля и взвешивания.

На все без исключения инъекционные лекарства, приготовленные ассистентом, последний обязан немедленно составить контрольный паспорт (талон) с точным указанием названий взятых ингредиентов лекарства, их количеств и личной подписью.

Все инъекционные лекарства до стерилизации должны подвергаться химическому контролю на подлинность, а при наличии химика-аналитика в аптеке — и количественному анализу. Растворы новокаина, атропина сульфата, кальция хлорида, глюкозы и изотонический раствор натрия хлорида при любых обстоятельствах в обязательном порядке подлежат качественному (идентификация) и количественному анализу.

Во всех случаях инъекционные лекарства должны готовиться в условиях максимально ограниченного загрязнения лекарства микрофлорой (асептические условия). Соблюдение этого условия обязательно для всех инъекционных лекарств, в том числе проходящих заключительную стерилизацию.

Правильная организация работы по приготовлению инъекционных лекарств предполагает заблаговременное обеспечение ассистентов достаточным набором простерилизованной посуды, вспомогательных материалов, растворителей, мазевых основ и т. п.

№ 131. Rp.: Sol. Calcii chloridi 10% 50,0

Sterilisetur!

DS. Внутривенная инъекция

Для приготовления инъекционного раствора необходима простерилизованная посуда: отпускная склянка с пробкой, мерная колба, воронка с фильтром, часовое стекло или кусок стерильного пергамента в качестве крышки для воронки. Для приготовления раствора кальция хлорида для инъекций необходима также стерилизованная градуированная пипетка с грушей для отмеривания концентрированного раствора кальция хлорида (50%). Перед приготовлением раствора многократно промывают стерильной водой фильтр; фильтрованной водой промывают и ополаскивают отпускную склянку и пробку.

Отмеривают (или отвешивают) необходимое количество лекарственного вещества, смывают его в мерную колбу, добав-

ляют небольшое количество стерильной воды, доводя затем объем раствора до метки. Приготовленный раствор фильтруют в отпускную склянку. Сосуд с раствором и воронку во время фильтрования закрывают часовым стеклом или стерильным пергаментом. Осматривают раствор на отсутствие механических примесей.

После укупорки склянки с инъекционным раствором плотно обвязывают пробку влажным пергаментом, надписывают на обвязке состав и концентрацию раствора, ставят личную подпись и стерилизуют раствор при 120 °С в течение 20 мин.

№ 132. Rp.: Sol. Glucosi 25% 200,0
Sterilisetur!
DS.

Для стабилизации указанного раствора используют заранее приготовленный раствор стабилизатора Вейбеля (см. с. 300), которого добавляют к инъекционному раствору в количестве 5% независимо от концентрации глюкозы. Стабилизированный раствор глюкозы стерилизуют текущим паром в течение 60 мин.

При изготовлении инъекционных растворов глюкозы следует учитывать, что последняя содержит 1 молекулу кристаллизационной воды, поэтому глюкозы следует взять соответственно больше, используя следующее уравнение ГФХ:

$$x = \frac{a \cdot 100}{100 - b},$$

где a — прописанное в рецепте количество препарата; b — содержание влаги в глюкозе, имеющейся в аптеке; x — требуемое количество глюкозы, имеющейся в аптеке.

Если анализ на влажность показывает содержание влаги в порошке глюкозы, равное 9,6%, то препарата следует взять:

$$x = \frac{25 \cdot 100}{100 - 9,6} = 27,5 \text{ г},$$

а на 200 мл раствора — 55 г.

№ 133. Rp.: Sol. Coffeini-natrii benzoatis 10% 50,0
Sterilisetur!
DS. По 1 мл под кожу 2 раза в день

В рецепте № 133 приведен пример раствора вещества, являющегося солью сильного основания и слабой кислоты. По указанию ГФХ (статья № 174), руководствуясь прописью для ампулированного раствора кофеин-бензоата натрия, используют в качестве стабилизатора 0,1 н. раствор едкого натра из расчета 4 мл на 1 л раствора. В данном случае добавляют 0,2 мл раствора едкого натра (рН 6,8—8,0). Раствор стерилизуют текущим паром в течение 30 мин.

№ 134. Rp.: Ol. Camphorati 20% 100,0
Sterilisetur!
DS. По 2 мл под кожу

Рецепт № 134 — пример инъекционного раствора, в котором в качестве растворителя использовано масло. Камфору растворяют в большей части теплого (40—45 °С) стерилизованного персикового (абрикосового или миндального) масла. Полученный раствор фильтруют через сухой фильтр в сухую мерную колбу и доводят маслом до метки, промывая им фильтр. Далее содержимое переводят в стерильную склянку с притертой пробкой.

Стерилизацию раствора камфоры в масле осуществляют текущим паром в течение 1 ч.

Физиологические растворы. Физиологическими называются растворы, которые по составу растворенных веществ способны поддерживать жизнедеятельность клеток, переживающих органов и тканей, не вызывая существенных сдвигов физиологического равновесия в биологических системах. По своим физико-химическим свойствам физиологические растворы и примыкающие к ним кровезамещающие жидкости весьма близки к плазме человеческой крови. Физиологические растворы обязательно должны быть изотоничными, содержать хлориды калия, натрия, кальция и магния в соотношениях и количествах, характерных для кровяной сыворотки. Очень важна их способность сохранять постоянство концентрации водородных ионов на уровне, близком к рН крови (~7,4), что достигается введением в их состав буферов.

Большинство физиологических растворов и кровезамещающих жидкостей для обеспечения лучшего питания клеток и создания необходимого окислительно-восстановительного потенциала обычно содержат глюкозу, а также некоторые высокомолекулярные соединения.

Наиболее распространенными физиологическими растворами являются жидкость Петрова, раствор Тироде, раствор Рингера — Локка и ряд других. Иногда физиологическим условно называют 0,85% раствор натрия хлорида, применяющийся в виде вливаний под кожу, в вену, в клизмах при кровопотерях, интоксикациях, при шоке и т. д., а также для растворения ряда медикаментов при инъекционном введении.

Упаковка и отпуск инъекционных растворов

В аптечной практике для отпуска инъекционных растворов используют склянки разной емкости, выполненные из нейтрального стекла (НС-1, НС-2), с целью предотвращения его нежелательного воздействия на раствор.

Склянки для инъекционных лекарств должны быть с хорошо притертыми пробками. Обычные корковые пробки, образующие

пыль и передающие в раствор при соприкосновении с ним красящие и экстрактивные вещества, не допускаются. Разрешается применение резиновых пробок, предварительно прокипяченных в воде или простерилизованных в автоклаве при 120°C. В лечебно-профилактических учреждениях, аптеках, где стерильные растворы готовят для немедленного употребления, склянки разрешается закупоривать тампоном из необезжиренной стерильной ваты, обвязанным стерильным пергаментом. Под тампон подкладывают кусочек стерильной марли. Доказана возможность укупорки склянок с инъекционными растворами резиновыми и полиэтиленовыми колпачками (последние «под обвязку»), позволяющими брать раствор из склянки в шприц путем прокалывания колпачка иглой без нарушения стерильности раствора.

Растворы для инъекций отпускают из аптек с сигнатурами или этикетками (синего цвета), на которых указывают полное содержание рецепта и способ применения. Правильность написания сигнатур, этикеток и номеров, а также их прикрепления подлежит обязательной проверке. На склянки, содержащие асептически приготовленное лекарство, наклеивают дополнительную этикетку с надписью «Приготовлено асептически».

Глава XIX

ГЛАЗНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Приготовление глазных лекарств — важный раздел аптечной работы, требующий строгого соблюдения специальных правил. Глазные лекарства, составляющие около 10% экстенпоральной рецептуры аптек, применяются в форме глазных капель, глазных мазей и примочек.

К глазным лекарственным формам предъявляются следующие требования: 1) стерильность, 2) стабильность, 3) отсутствие механических примесей, способных вызвать травму оболочек глаза, 4) изотоничность глазных капель и примочек. Изготовление глазных лекарств в аптеках осуществляется в специальной комнате для асептического изготовления лекарств, а если ее нет, то в настольном боксе.

Необходимость изготовления в асептических условиях глазных капель, мазей и примочек вызвана тем, что эти формы наносят на конъюнктиву глаза, способную инфицироваться. В норме слезная жидкость содержит особое антибиотическое вещество — лизоцим, которое обладает способностью разрушать микроорганизмы, попадающие на конъюнктиву. При ряде заболеваний слезная жидкость содержит мало лизоцима и глаз оказывается незащищенным от воздействия микроорганизмов.

Инфицирование глаза нестерильными лекарствами может иметь тяжелые последствия, иногда приводящие к потере зрения.

ГЛАЗНЫЕ КАПЛИ

Глазные капли представляют собой водные или масляные растворы или тончайшие суспензии лекарственных веществ. Как и другие лекарства для глаз, они должны быть стерильны, стабильны, не содержать видимых невооруженным глазом механических загрязнений.

Основные требования к глазным каплям изложены в общей статье № 319 ГФХ.

В процессе приготовления глазных капель их стерильность обеспечивается термической стерилизацией (если стабильность лекарственного вещества позволяет это сделать) и соблюдением асептики. Но уже при первом же применении (сопряженном с открыванием склянки) капли обсеменяются микрофлорой. Наряду с термической стерилизацией в большинство глазных капель, приготовляемых в аптечных условиях, вводят антимикробные вещества для сохранения стерильности как при хранении, так и при применении. К ним относятся мертиолат (0,005%), этанолмеркурия хлорид (0,01%), цитилпиримидина хлорид (0,01%), хлорэтон (0,6%), нипагин (0,1%), левомицетин (0,15%), бензиловый спирт (0,9%). Наиболее активное антимикробное действие обеспечивается в присутствии борной кислоты.

Глазные капли нуждаются в изотонировании по отношению к слезной жидкости. При введении в глаз неизотонических растворов появляются болевые ощущения, вызванные различием осмотических давлений слезной жидкости и раствора. Изотонирование глазных капель достигается их приготовлением на изотоническом растворе натрия хлорида ($0,9 \pm 0,2\%$) или на другом изотоническом растворителе¹. При содержании лекарственных веществ в глазных каплях в концентрациях свыше 4% необходимость в изотонировании отпадает, поскольку осмотическое давление таких растворов приближается к осмотическому давлению слезной жидкости.

Поскольку растворителем для глазных капель чаще всего служит вода для инъекций, период их терапевтического действия невелик, в результате чего больному приходится проводить частые инстилляци, которые в свою очередь могут оказать неблагоприятное воздействие на глаз: нередко возникает аллергия к лекарственному веществу, увеличивается вероятность инфицирования. В связи с этим желательно увеличить продолжительность действия лекарственных веществ, применяемых в форме глазных капель. Это оказалось возможным при вве-

¹ Способ расчета изотонических концентраций приведен на с. 301.

дении в их состав веществ, повышающих вязкость раствора. В качестве последних могут быть использованы поливиниловый спирт, метилцеллюлоза (в виде 1% раствора) или натрий-карбоксиметилцеллюлоза.

В глазных каплях должна также быть обеспечена стабильность лекарственных веществ. Тепловая стерилизация и длительное хранение глазных растворов в стеклянной таре ведут к разрушению многих лекарственных веществ (алкалоиды, обезболивающие и др.) вследствие окисления, щелочного гидролиза и т. д. При изготовлении глазных капель в аптеках часто возникает необходимость в их стабилизации, т. е. в добавлении вспомогательных веществ, повышающих устойчивость лекарственных веществ к неблагоприятным воздействиям.

Для стабилизации в глазных каплях солей цинка, некоторых алкалоидов, новокаина, мезатона используют изотонический раствор борной кислоты (1,9%). Для солей адреналина и физостигмина на каждые 100 мл раствора добавляют 100 мг натрия сульфата. Стабилизацию растворов солей атропина, эфедрина, пилокарпина и скополамина осуществляют с помощью натрия хлорида, одно- и двухзамещенного натрия фосфата.

Для освобождения от взвешенных частиц, способных вызвать механическое травмирование оболочек глаза, глазные капли фильтруют через лучшие сорта фильтровальной бумаги, причем под фильтр подкладывают небольшой комочек длиноволокнистой ваты. Важно следить, чтобы после фильтрования концентрация раствора и его общий объем не уменьшились больше, чем допускается по установленным нормам.

При изготовлении глазных капель по прописям, часто встречающимся в рецептуре аптек, целесообразно прибегать к помощи внутриаптечных заготовок — концентратов, рассчитанных на установленные сроки. Это ускоряет приготовление глазных капель и освобождает от необходимости фильтрования малых количеств жидкости. Концентрированные растворы, применяемые для глазных капель, как и сами капли, в соответствии с указаниями ГФХ должны изготавливаться в асептических условиях.

№ 135. Rp.: Sol. Sulfacyli-natrii 20% 10,0
DS. Глазные капли

Капли сульфацил-натрия (альбуцид) готовят на воде для инъекций в предварительно вымытой и простерилизованной посуде, необходимой для этого, включая отпускную склянку. 2 г сульфацил-натрия растворяют в 5 мл воды для инъекций и полученный раствор фильтруют через предварительно промытый водой для инъекций небольшой бумажный фильтр в сухую

стерильную склянку. Затем к раствору добавляют остальную воду, пропуская ее сквозь тот же фильтр до получения 10 мл раствора.

№ 136. Rp.: Ribeflavini 0,001
Ac. ascorbinici 0,1
Aq. pro inject. 10,0
MDS. Глазные капли

Аскорбиновую кислоту растворяют в воде для инъекций. Рибофлавин вводят в виде раствора 1:5000 (внутриаптечная заготовка).

№ 137. Rp.: Sol. Pilocarpini hydrochloridi 1% 10,0
DS. По 1—2 капли в каждый глаз 3—4 раза в день

Поскольку указанный в рецепте раствор пилокарпина гидрохлорида является сильно гипотоничным и вызывает при закапывании в глаз неприятные ощущения, его необходимо изотонировать введением натрия хлорида. Соответствующий расчет изотонических эквивалентов приведен в ГФХ на с. 997. Из таблицы фармакопей (а также в настоящем учебнике в разделе «Инъекционные растворы») следует, что изотонический эквивалент пилокарпина гидрохлорида по натрия хлориду равен 0,22, т. е. 1 г пилокарпина гидрохлорида создает такое же осмотическое давление, что и 0,22 г натрия хлорида. Следовательно, для доведения раствора до изотонической концентрации натрия хлорида следует взять:

$$\frac{(0,9 - 1 \cdot 0,22)}{100} \cdot 10 = 0,068 \approx 0,07.$$

Отвешенное количество натрия хлорида растворяют в воде для инъекций, в половинном количестве этого раствора (5 мл) растворяют 0,1 г пилокарпина гидрохлорида, фильтруют в отпускную склянку через промытый фильтр и затем к раствору добавляют через фильтр оставшийся раствор. Склянку оформляют к отпуску, помня, что пилокарпина гидрохлорид является веществом списка А. Наклеивают этикетку «Обращаться с осторожностью».

№ 138. Rp.: Novocaini 0,1
Zinci sulfatis 0,025
Ac. borici q. s. ut f. sol. isotonica 10,0
DS. По 2 капли 3 раза в день

Рецепт предусматривает расчет необходимого количества борной кислоты для получения изотонического раствора, который осуществляют аналогично приведенному выше примеру. Для ускорения отпуска можно также воспользоваться заготовкой «0,25% раствор цинка сульфата в 2% растворе борной кислоты», которой следует взять 10 мл, растворяя в ней 0,1 г новокаина.

Широко прописывают в глазных каплях препараты антибиотиков, особенно стрептомицина сульфат и левомицетин. Для повышения стабильности глазные капли с антибиотиками готовят на стерильных буферных растворах. Так, например, глазные капли с левомицетином готовят на боратном буферном растворе, имеющем следующий состав:

Натрия хлорида	
Натрия тетрабората	aa 0,2
Кислоты борной	1,1
Воды дистиллированной	100,0

Указанный раствор предварительно стерилизуют при 100 °С 30 мин.

Глазные капли с другими антибиотиками готовят с использованием изотонического раствора натрия хлорида. В случае применения в глазных каплях бензилпенициллин-натриевой (калиевой) соли концентрацией 20 000—100 000 ЕД/мл в качестве растворителя используют также растворы скополамина, атропина, дионина, морфина.

В последнее время Ю. Ф. Майчуком и соавт. предложена новая глазная лекарственная форма — глазные лекарственные пленки, представляющие собой полимерные пластинки, растворимые в слезной жидкости и содержащие соответствующие лекарственные вещества. Применяют глазные пленки путем закладывания за веко, где они смачиваются слезной жидкостью, приобретают эластичность и постепенно в течение 10—40 мин растворяются, высвобождая содержащиеся в них водорастворимые лекарственные вещества.

ГЛАЗНЫЕ МАЗИ

Мази предназначаются для нанесения на конъюнктиву глаза закладыванием под веко при помощи специальных шпателей. Глазные мази должны изготавливаться на основах самого высокого качества и содержать твердую фазу в состоянии тончайшей дисперсии. В качестве основ в глазных мазях применяют вазелин сорта «для глазных мазей» и сплав этого вазелина с ланолином в различных соотношениях, часто с содержанием небольшого количества воды. Если основа не указана, то, согласно статье № 709 ГФХ, в которой изложены общие требования к глазным мазям, применяют сплав из 10 частей безводного ланолина и 90 частей вазелина. В качестве основ в глазных мазях в ряде случаев находят применение и гидрофильные основы.

Иногда в качестве такой основы употребляют свежеприготовленную глицериновую мазь. Она достаточно устойчива по отношению к действию микрофлоры, резко гидрофильна и нейтральна. Недостаток глицериновой мази заключается в доволь-

но сильном водоотнимающем эффекте и связанном с ним раздражающем действием, несколько смягчаемом обволакивающим действием содержащегося в мази крахмала.

Приготовление глазных мазей осуществляют в асептических условиях в небольших стеклянных ступках или, что еще лучше, на матовых стеклянных пластинках с помощью плоских стеклянных пестиков. В последнем случае гомогенность легко проверяется при рассматривании тонкого слоя мази в проходящем свете.

Все растворимые лекарственные вещества вводят в состав глазных мазей после обязательного растворения в воде. Нерастворимые или труднорастворимые вещества — ртути окись желтая, висмута нитрат основной, ртути амидохлорид, ртути монохлорид, ксероформ, цинка окись, меди цитрат и т. п., вводят в виде мельчайших порошков после дополнительного тщательного растирания с небольшим количеством жидкого парафина, глицерина или воды в зависимости от состава основы.

Мазь ртутная желтая (глазная мазь) — *Unguentum Hydrargyri oxydi flavi*. Мазь официально в соответствии с прописью ГФХ (статья № 343), содержит 2% ртути окиси желтой:

Hydrargyri oxydi flavi	2,0
Ol. Vaselini	2,0
Vaselini	80,0
Lanolini anhydrici	16,0

Основой мази является сплав вазелина (5 частей) и ланолина (1 часть). Ртути окись желтую тщательно растирают с вазелиновым маслом, после чего частями примешивают процеженную стерильную, почти остывшую основу. Мазь всегда готовят *ex tempore*. Хранят в защищенном от солнечных лучей месте, так как ртути окись желтая разлагается под воздействием света с выделением металлической ртути, а также может взаимодействовать с жирными кислотами ланолина с образованием ядовитых ртутных мыл. При изготовлении этой мази не следует пользоваться металлическим шпателем.

№ 139. Rp.: Cupri citratis	0,3
Ung. Glycerini	10,0
M. f. ung.	
DS. Глазная мазь при (трахоме)	

Вначале готовят глицериновую мазь по прописи ГФХ (мазь состоит из 93 г глицерина и 7 г пшеничного крахмала). Для этого крахмал пшеничный тщательно смешивают с равным количеством воды в фарфоровой чашке, после чего прибавляют глицерин. Смесь при помешивании осторожно нагревают на сетке на небольшом огне до получения однообразной просвечивающей массы. Свежеприготовленная мазь стерильна сама по

себе. Меди нитрат тщательно растирают в нескольких каплях воды, и затем частями примешивают основу.

В рецептуре глазных мазей часто встречаются мази с антибиотиками, которые готовят в асептических условиях.

№ 140. Rp.: Benzylpenicillini — natrii 100 000 ED
Lanolini
Vasellini pro oculis aa 5,0
M. f. ung.
DS. Закладывать за веки 2—3 раза в день

Сначала готовят основу, которую стерилизуют сухим жаром. Одновременно стерилизуют ступку, пестик и отпускную банку. В стерильной ступке бензилпенициллин-натриевую соль тщательно смешивают с небольшим количеством основы, после чего частями примешивают ее оставшуюся часть.

В состав глазных мазей с пенициллином могут вводиться сульфаниламиды, пилокарпин, атропин, скополамин, эфедрин и др.

ГЛАЗНЫЕ ПРИМОЧКИ И ПРОМЫВАНИЯ

Приготавливают их так же, как и глазные капли, в асептических условиях и при тщательном фильтровании. Если в качестве примочек и промываний прописаны изотонические растворы цинка сульфата или серебра нитрата, то первый изотонизируют натрия сульфатом, а второй — натрия нитратом.

№ 141. Rp.: Sol. Gramicidini 2% 2,0
Sol. Natrii chloridi isotonicae 200,0
MDS. Для промывания глаз

В асептических условиях вскрывают ампулу с 2% спиртовым раствором грамицидина С и ее содержимое (2 мл) растворяют в стерильном изотоническом растворе натрия хлорида. Водные растворы грамицидина С нестойки и должны употребляться в течение одного дня.

ОТПУСК И ОФОРМЛЕНИЕ ГЛАЗНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Глазные лекарства отпускают из аптек в стерильной, герметически укупоренной таре. Глазные капли отпускают в пенициллиновых склянках, герметически закрываемых резиновыми пробками и алюминиевыми колпачками с помощью машинки Исламгулова.

Глазные мази отпускают в фарфоровых или стеклянных банках (при необходимости оранжевого стекла), а также в металлических или пластмассовых тубах. Наполнение туб производят при помощи специальных простерилизованных приборов, работающих по принципу шприца. Металлические тубы не должны применяться для упаковки мазей, содержащих ингредиенты, способные взаимодействовать с металлами.

На упаковки с глазными каплями и глазными мазями наклеивают этикетки розового цвета.

Глазные примочки и промывания отпускают в стерильных склянках, снабженных плотно закрывающимися пробками.

Все глазные лекарства должны сохраняться в хорошо укупоренной таре в прохладном, защищенном от света месте с этикеткой «Хранить в прохладном и защищенном от света месте».

Глава XX

НЕСОВМЕСТИМЫЕ И ЗАТРУДНИТЕЛЬНЫЕ СОЧЕТАНИЯ В ПРОПИСЯХ ЛЕКАРСТВ

Прописывая больному в рецепте те или иные лекарственные вещества, врач стремится достичь максимального эффекта, обеспечить быстрое излечение заболевания. В подавляющем большинстве случаев дело обстоит именно так. Однако иногда фармацевтам приходится иметь дело с такими прописями, когда при изготовлении лекарства ингредиенты взаимодействуют друг с другом с образованием новых продуктов и разложением имеющихся. Такое взаимодействие приводит к изменению или появлению окраски, образованию осадка и другим легко доступным наблюдению явлениям. В ряде случаев продукты взаимодействия не изменяют внешнего вида лекарства и могут быть обнаружены только аналитическими методами.

Если при взаимодействии с другими ингредиентами лекарства или под влиянием иных факторов лекарственные вещества утрачивают или изменяют присущее им терапевтическое действие, на которое рассчитывал врач, или при этом становится невозможным точное дозирование лекарства, особенно содержащего сильнодействующие или ядовитые вещества, то такое сочетание лекарственных веществ называется несовместимым.

К несовместимым сочетаниям относятся также случаи отсыревания сложных порошков и образование эвтектических смесей. Фармацевтические несовместимости по характеру процессов, их вызывающих, можно разделить на две группы — физические и химические несовместимости.

ФИЗИЧЕСКИЕ НЕСОВМЕСТИМОСТИ

Под физическими несовместимостями подразумеваются случаи несовместимости, обусловленной физическими свойствами компонентов лекарственной композиции или влиянием физических факторов. Причинами физической несовместимости могут быть: 1) влияние света; 2) влияние высоких или низких температур; 3) растворимость ингредиентов; 4) несмешиваемость

ингредиентов; 5) летучесть ингредиентов; 6) отсыревание или образование эвтектических смесей; 7) коагуляция коллоидных растворов; 8) расслоение эмульсий; 9) адсорбция лекарственных веществ.

Влияние света.

№ 142. Rp.: Aminazini 0,25
Natrii chloridi 1,44
Aq. destill. 240 мл
MDS.

Аминазин и лекарственные формы, его содержащие, легко окисляются на свету и темнеют, в связи с чем их следует хранить в склянках из темного стекла в защищенном от света месте. Растворы препарата готовят при красном свете. Прописанный раствор на свету и под влиянием кислорода воздуха краснеет, подвергаясь в этих условиях и определенным химическим превращениям. Стабилизировать его можно с помощью антиоксидантов, например натрия метабисульфита, однако врачом он не прописан и поэтому лекарство отпуску не подлежит.

№ 143. Rp.: Acidi salicylici
Hydrargyri amidochloridi
Resorcini
Bismuthi subnitratidis
Hydrogenii peroxydi aa 3,0
Vasellini 30,0
MDS.

Мазь при хранении на свету чернеет вследствие реакции восстановления ртути амидохлорида резорцином до металлической ртути. Лекарство отпуску не подлежит.

Влияние температуры.

№ 144. Rp.: Novocaini 0,1
Acidi ascorbinici 0,1
Aq. pro injectionibus 10 мл
Sterilisetur!
DS.

Лекарство, изготовленное по данной прописи, имеет низкое значение pH (около 2,5), создаваемое аскорбиновой кислотой. При стерилизации интенсивно протекает процесс гидролиза новокаина с образованием диметиламиноэтанола и парааминобензойной кислоты, в результате чего раствор желтеет. На холоде такая реакция протекает медленно. Это затруднение может быть преодолено раздельной стерилизацией растворов новокаина и аскорбиновой кислоты и их последующим сливанием в асептических условиях

№ 145. Rp.: Ol. jecoris Aselli 24,0
Cerae flavae 6,0
Vasellini aa 60,0
MDS.

При приготовлении этой прописи вследствие легкой окисляемости витамина А при повышенной температуре произойдет разложение последнего, так как технология приготовления прописанной мази требует нагревания для расплавления воска, что приводит к нагреванию рыбьего жира. Лекарство отпуску не подлежит.

Нерастворимость ингредиентов. Это наиболее часто встречающийся вид физической несовместимости, поскольку свойство лекарственных веществ выпадать в осадок ярко проявляется в растворах при добавлении других лекарственных веществ или их растворов в результате уменьшения растворимости.

№ 146. Rp.: Natrii bromidi
Kalii bromidi
Ammonii bromidi aa 10,0
Aq. Menthae 50 мл
Aq. destill. ad 300 мл
MDS

При изготовлении данной микстуры происходит выпадение (высаливание) из раствора эфирного мятного масла, вследствие чего лекарство отпуску не подлежит.

№ 147. Rp.: Spiritus aethylici 90% 50,0
Sol. Hydrargyri Oxycyanidi 1% 50,0
Ol. Ricini 2,0
MDS

При добавлении спиртового раствора касторового масла к водному раствору ртути оксицианида образуется осадок, так как ртути оксицианид не растворяется в спирте и плохо растворяется в водно-спиртовых смесях. Может наступить также расслоение жидкости вследствие того, что касторовое масло не смешивается с водно-спиртовыми смесями с небольшим содержанием спирта. Лекарство отпуску не подлежит.

№ 148. Rp.: Cupri sulfatis 0,05
Zinci sulfaris 0,4
Spiritus camphorati 3,0
Spiritus aethylici 70% 50 мл
MDS

Сульфаты (в данном случае меди и цинка) нерастворимы в спирте и спирто-водных смесях. Лекарство невозможно получить без осадка, поэтому оно не подлежит отпуску.

№ 149. Rp.: Ichtyoli 10,0
Ac. salicylici 2,0
Sp. aethylici 40 мл
MDS

Через некоторое время после изготовления лекарства наблюдается выделение осадка, прилипающего к стенкам склянки,

так как ихтиол плохо растворим в спирте. Отпуску не подлежит.

Несмешиваемость ингредиентов. При изготовлении лекарств несмешиваемость ингредиентов встречается в мазях, жидких лекарственных формах, реже — в пилюлях и суппозиториях. Наиболее часто она имеет место при сочетании водных растворов с гидрофобными жидкостями, например с вазелиновым маслом.

№ 150. Rp.: Zinci oxydi
Amyli aa 8,0
Aq. Calcis 15,0
Ol. Vaselini 25,0
MDS

Лекарство, приготовленное по данной прописи, расслаивается, так как известковая вода не смешивается с вазелиновым маслом. Лекарство может быть отпущено лишь при замене части вазелинового масла ланолином, что должно быть согласовано с врачом.

№ 151. Rp.: Iodi 4,0
Ac. salicylici 6,0
Ol. Terebinthinae 10,0
Vaselini 40,0
MDS

Йод не растворится в прописанном количестве вазелина. Попытка растереть йод со скипидаром может окончиться воспламенением. Лекарство не подлежит изготовлению.

Летучесть ингредиентов. Ряд лекарственных веществ, включая и твердые, летучи даже при комнатной температуре. Это йод, камфора, уретан, эфир, нитроглицерин, эфирные масла и др.

№ 152. Rp.: Iodi 4,0
Sp. aethylici
Chloroformii aa 15,0
Paraffini 30,0
MDS

При изготовлении и хранении лекарства йод интенсивно сублимируется на поверхности мази и тары. Кроме того, вследствие летучести хлороформа и спирта масса быстро уплотняется и плохо распределяется на поверхности кожи.

Отсыревание или образование эвтектических смесей. В ряде случаев при смешивании порошков различных лекарственных веществ образуются смеси или молекулярные соединения, температура плавления которых ниже комнатной, вследствие чего смесь порошков превращается в жидкость. Такие смеси называют эвтектическими. Образование эвтектической смеси может и не нарушать терапевтического действия лекарства, но при этом утрачивается привычный вид лекарства (порошков), за-

трудняются его дозирование и прием. Многие эвтектические смеси не растворяются в воде. Эти же явления имеют место тогда, когда смесь более гигроскопична, чем составляющие ее компоненты каждый в отдельности.

№ 153. Rp.: Dimedroli 0,05
Coffeini-natrii benzoatis 0,1
Antipyrini 0,25
Dibazoli 0,05
MDS

Смесь со временем отсыревает и превращается в тестообразную массу в результате выделения жидкого димедрола основания.

№ 154. Rp.: Chlorali hydrati 1,0
Ol. Cacao 3,0
M. f. suppositorium
DS

Хлоралгидрат образует с маслом какао эвтектическую смесь, температура застывания которой тем ниже, чем большее количество хлоралгидрата растворено в масле какао. Смесь, получаемая по приведенному рецепту, будет плавиться при температуре около 22 °C.

Коагуляция коллоидных растворов. Такие лекарственные вещества, как ихтиол, колларгол, протаргол, слизи, камеди, крахмал, образуют коллоидные растворы, которые легко коагулируют при высаливании, добавлении водоотнимающих растворяющих (спирт, ацетон), смешивании коллоидных растворов, частицы которых несут противоположные заряды.

№ 155. Rp.: Aluminis 0,06
Collargoli 0,1
Novocaini 0,2
Aq. destill. 10 мл
MDS

Под влиянием квасцов и новокаина раствор колларгола коагулирует в результате снятия электрического заряда с его частиц. Такие глазные капли вследствие этого отпустить нельзя.

Расслоение эмульсий.

№ 156. Rp.: Emulsi seminum Amygdalarum dulcis 200 мл
Extr. Belladonnae 0,15
Magnesii sulfatis 8,0
Promedoli 0,1
MDS

В данной смеси присутствует электролит (магния сульфат), под влиянием которого эмульсия теряет устойчивость и расслаивается.

№ 157. Rp.: Emulsi ol. Ricini 200 мл
Natrii sulfatis 20,0
MDS

Эмульсия при хранении расслаивается по той же причине, что и в предыдущем случае.

Адсорбция лекарственных веществ может иметь место при использовании в лекарственных смесях таких адсорбентов, как активированный уголь, каолин, алюминия гидроокись, растительные порошки и др., особенно в тех случаях, когда указанные адсорбенты находятся в тонкодисперсном состоянии. Адсорбция лекарственных веществ значительно снижает терапевтическую активность применяемого лекарства.

№ 158. Rp.: Extr. Belladonnae 0,015
Papaverini hydrochloridi 0,03
Carbonis activati 0,5
M. f. pulv.
DS

Лекарство не будет эффективным в результате адсорбции активированным углем алкалоидов и гликозидов, вследствие чего отпуск его больному нерационален.

ХИМИЧЕСКИЕ НЕСОВМЕСТИМОСТИ

Как показывает само название, этот вид фармацевтических несовместимостей обусловлен химическим взаимодействием компонентов лекарственной смеси. Могут происходить следующие явления: нейтрализация, обменные реакции, гидролиз, окислительно-восстановительные процессы. Химические превращения ингредиентов лекарства обычно сопровождаются легкодоступными наблюдениями: 1) выпадением осадка, 2) изменением окраски, 3) газообразованием, 4) изменением консистенции. Иногда встречаются случаи химической несовместимости, протекающей без видимых внешних проявлений.

Выпадение осадка.

№ 159. Rp.: Sol. Sulfacyli natrii 30% 15 мл
Dicaini 0,15
MDS

Раствор сульфацил-натрия имеет щелочную реакцию, поэтому в нем осаждается основание дикаина. Глазные капли отпуску не подлежат.

№ 160. Rp.: Hydrargyri diiodidi 0,1
Natrii hydrocarbonatis
Kalii iodidi aa 5,0
Aq. destill. 200 мл
MDS

В изготовленном по приведенной прописи лекарстве выпадает тяжелый оранжевый осадок ртути, образующийся при разложении ртути диiodида в щелочной среде.

Лекарство отпуску не подлежит.

№ 161. Rp.: Dec. foliorum Uvae ursi 3,0 100 мл
Natrii hydrocarbonatis
Liquoris Ammonii anisati aa 2,0
MDS

В щелочной среде, создаваемой нашатырно-анисовыми каплями и натрия гидрокарбонатом, происходит разложение гликозида арбутина, содержащегося в толокнянке, с выведением хлопьевидного осадка продуктов разложения.

№ 162. Rp.: Natrii bromidi 6,0
Amidopyrini 2,0
Barbitali-natrii 1,0
Papaverini hydrochloridi 0,5
Aq. destill. 200 мл
MDS

В щелочной среде, создаваемой барбитал-натрием и амидопирином, осаждается папаверин в виде нерастворимого основания.

Лекарство с осадком ядовитого вещества отпуску не подлежит.

№ 163. Rp.: Inf. herbae Adonidis vernalis ex 6,0 200 мл
Natrii bromidi 5,0
Temisali 3,0
Barbamyl 1,5
Coffeini-natrii benzoatis 1,0
T-rae Leonuri 15,0
MDS

Органические кислоты настоя горичвета могут частично разлагать барбамил и темисал, в результате чего осажается теобромин и 5-изоамил-5-этилбарбитуровая кислота. Лекарство отпуску не подлежит.

Изменение окраски.

№ 164. Rp.: Sol. Calcii chloridi 10,0 200 мл
Codeini 0,2
Natrii bromidi 4,0
Adonisidi 8 мл
MDS

Микстура желтеет при непродолжительном хранении, поскольку в щелочной среде, создаваемой кодеином, происходит разложение адонизида, сопровождающееся изменением окраски. Лекарство отпуску не подлежит.

№ 165. Rp.: Natrii salicylatis
Amidopyrini aa 2,5
Calcii chloridi 5,0
Aq. destill. 100 мл
MDS

В щелочной среде, создаваемой амидопирином, происходит разложение натрия салицилата с образованием фенола, который в свою очередь, окисляясь кислородом воздуха, обусловли-

вает появление розовой окраски раствора. Микстура отпуску не подлежит.

№ 166. Rp.: Inf. rad. Valerianae 6,0 200 мл
Natrii bromidi 4,0
Sol. Iodi 3,0
MDS

Настой валерианы из-за наличия крахмала в присутствии йода окрасит микстуру в синий цвет. По этой причине она не может быть отпущена.

№ 167. Rp.: Argenti nitratis
Extr. Belladonnae āā 0,2
Massae pil. q. s. ut f. pilulae N. 20
S

Серебра нитрат в присутствии органических веществ разлагается, и пилюли чернеют.

№ 168. Rp.: Ac. salicylici
Hydrargyri amidochloridi
Resorcini
Bismuthi subnitratis āā 0,25
Sol. Hydrogenii peroxydi 3,0
Vasellini 30,0
MDS

Мазь темнеет при непродолжительном хранении вследствие восстановления ртути амидохлорида резорцином до металлической ртути.

Газообразование.

№ 169. Rp.: Calcii chloridi 10,0
Natrii bromidi 4,0
Natrii thiosulfatis 6,0
Ac. ascorbinici 1,0
Dimedroli 0,5
Aq. destill. 200 мл
MDS

При взаимодействии между натрия тиосульфатом и аскорбиновой кислотой выделяется газ (сернистый ангидрид) и раствор мутнеет в результате выделения серы. Такое лекарство отпуску не подлежит.

№ 170. Rp.: Perhydroli 6,0
Resorcini
Natrii tetraboratis āā 2,0
Lanolini
Vasellini āā 15,0
M. f. ung.
DS

В результате несовместимости между перекисью водорода, резорцином и щелочами перекись водорода бурно разлагается с выделением газообразного кислорода. При этом мазь вспенивается подобно тесту.

Лекарство отпуску не подлежит.
Изменение консистенции лекарства.

№ 171. Rp.: Zinci oxydi 10,0
Ac. salicylici 4,0
Glycerini
Aq. destill. āā 4,0
MDS

При изготовлении лекарства в результате взаимодействия между салициловой кислотой и цинка окисью образуется быстро твердеющая масса цинка салицилата. Лекарство не может быть отпущено.

ЗАТРУДНИТЕЛЬНЫЕ СЛУЧАИ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

К несовместимым порой относят прописи, которые лишь на первый взгляд кажутся такими. После их внимательного анализа знающий фармацевт, используя те или иные технологические приемы, сможет избежать возникновения возможной несовместимости лекарственных веществ.

№ 172. Rp.: Sol. Calcii chloridi 4% 200 мл
Codeini phosphatis 0,15
MDS

При взаимодействии кальция хлорида с кодеина фосфатом в растворе образуется осадок трудно растворимого в воде кальция фосфата. Однако появления осадка можно избежать, заменив кодеина фосфат чистым кодеином или приготовив микстуру следующим образом: в 100 мл воды растворить 0,15 г кодеина фосфата, 16 мл 50% раствора кальция хлорида отдельно разбавить 84 мл дистиллированной воды и оба раствора осторожно слить вместе.

№ 173. Rp.: Hexamethylenetetramini 0,15
Amidopyrini
Ac. ascorbinici āā 0,1
MDS

В рецепте описана композиция, в которой между аскорбиновой кислотой и щелочнореагирующим гексаметилентетраминном протекает реакция разложения, в результате которой смесь приобретает желтую окраску.

По согласованию с врачом аскорбиновую кислоту можно отпустить отдельно.

№ 174. Rp.: Kalii iodidi 0,3
Iodi 0,06
Natrii hydrocarbonatis 0,6
Osarsoli 1,5
Glycerini
Aq. destill. āā 15,0
MDS

Осарсол нерастворим в воде, но выход из затруднения можно найти, используя его способность растворяться в растворах щелочей, карбонатов и гидрокарбонатов щелочных металлов. Для этого натрия гидрокарбонат растворяют в воде и понемногу добавляют осарсол при постепенном взбалтывании. Йод и калия йодид растворяют в 3—4 каплях воды в ступке, смешивают с глицерином, после чего добавляют раствор осарсола.

Для выявления несовместимых и затруднительных прописей необходим тщательный просмотр поступающих в аптеку рецептов в отношении их оформления, совместимости ингредиентов и соответствия прописанных доз.

Запрещается изготовление лекарств по рецептам, содержащим несовместимости, независимо от характера последних. Такие рецепты считаются недействительными.

Если в рецепте наряду с другими ингредиентами прописаны ядовитые, сильнодействующие и наркотические вещества, то отпуск их отдельно (не в составе изготовленного лекарства, с которыми они могут образоваться несовместимости) категорически запрещается.

Рецепт, содержащий несовместимые лекарственные вещества, аннулируется штампом «Рецепт недействителен». Все случаи поступления таких рецептов регистрируются в специальном журнале. О них должно быть сообщено руководителю соответствующего лечебно-профилактического учреждения для принятия мер (приказ Министерства здравоохранения СССР № 1230 от 27 декабря 1976 г.).

ЧАСТЬ ТРЕТЬЯ. ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВ ЗАВОДСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

Глава XXI

ТАБЛЕТКИ, ДРАЖЕ, ГРАНУЛЫ

ТАБЛЕТКИ (TABLETTAE)

Таблетки — это твердая дозированная лекарственная форма, получаемая прессованием медикаментов, обычно с применением вспомогательных веществ, или формованием специальных масс.

Таблетки являются одной из наиболее распространенных готовых лекарственных форм. В настоящее время в СССР они составляют около 40% всех лекарств, отпускаемых из аптек. В ряде других стран (Венгрия, Чехословакия, Югославия) эта цифра достигает 45%, а в некоторых странах (США, Япония, ФРГ) — 50% и больше.

По способу приготовления таблетки подразделяют на два типа — прессованные и тритурационные.

Первый тип включает подавляющее большинство всех выпускаемых таблеток, второй составляет лишь 1—2% общего производства таблетированных препаратов. В нашей стране по типу тритурационных готовят таблетки нитроглицерина по 0,0005 г.

Прессованные таблетки

Прессованные таблетки (в дальнейшем они будут именоваться одним словом «таблетки», как принято в современной учебной и справочной литературе) — это твердая дозированная лекарственная форма, получаемая прессованием.

Диаметр таблеток колеблется от 3 до 25 мм. Таблетки диаметром более 25 мм называются брикетами и изготавливаются на специальных брикетировочных машинах. Наиболее часто встречаются таблетки диаметром от 7 до 14 мм.

На таблетки диаметром более 9 мм наносят риску (насечку), которая облегчает разделение таблетки на две части. Таблетки, имеющие две насечки, нанесенные перпендикулярно одна к другой, могут быть легко разделены на четыре достаточно равные части. Это делается в основном для удобства приема табле-

ток детьми, так как позволяет уменьшить дозировку действующего вещества.

Высота таблеток должна составлять 30—40% их диаметра.

Масса таблеток варьирует в довольно широких пределах — от 0,05 до 0,6 г и определяется главным образом дозировкой лекарственного вещества.

Вспомогательные вещества

Если лекарственные вещества, содержащиеся в таблетке, обеспечивают ее терапевтический эффект, то вспомогательные вещества выполняют двойную функцию: с одной стороны, помогают образованию легко дозируемой и прессуемой массы, с другой — обеспечивают освобождение лекарственного вещества из состава таблетки с необходимой скоростью, в общем случае определяемой временем распадаемости таблетки.

Общее количество вспомогательных веществ не должно превышать 20% массы лекарственных веществ. Исключение составляют разбавители, количество которых в таблетках не нормируется. Отклонения от нормы указаны в соответствующих частных статьях.

Количество талька должно быть не менее 3%, стеариновой кислоты, стеарата кальция или магния не более 1%, твина-80 не более 1% таблетки, за исключением отдельных случаев, указанных в частных статьях.

Все вспомогательные вещества, используемые в производстве таблеток, в зависимости от их назначения подразделяют на следующие группы: разбавители, разрыхляющие вещества, скользкие и смазывающие вещества, склеивающие вещества и вспомогательные вещества для нанесения покрытий (последняя группа, не всегда применяемая в таблеточном производстве вследствие специфики назначения и функции, выделена в особый раздел и кратко рассматривается ниже).

Разбавители — вещества, вводимые в прописи таблетлируемых масс с целью достижения необходимой массы таблетированных препаратов при незначительном содержании действующего ингредиента. В качестве разбавителей применяют крахмал, свекловичный сахар, молочный сахар, глюкозу, кальция гидрофосфат, магния гидрокарбонат, магния окись, кальция сульфат, маннит, натрия хлорид, каолин, магния карбонат основной, сорбит, мочевины и др.

Разрыхляющие вещества — это соединения, обеспечивающие механическое разрушение (распадение) таблетки в желудке или кишечнике при контакте с пищеварительными соками. От времени и характера распадаемости таблеток зависит действие лекарственных веществ. Так, быстрое по времени распадение таблетки обеспечивает быстрое высвобождение лекарственного вещества и большую скорость его диффузии к поверхности вса-

сывания. Нераспадающиеся таблетки могут проходить желудочно-кишечный тракт, не оказывая лечебного действия. Плохая распадаемость может быть причиной задержки или снижения терапевтического эффекта препарата или его кумуляции в организме. В связи с этим тест на распадаемость среди других методов оценки качества таблетированных препаратов получил в фармакопее и технических условиях особую значимость. По механизму разрушающего воздействия все разрыхляющие вещества можно разделить на три группы.

I. Разрушающие таблетку за счет набухания (ультраамилопектин, агар-агар, желатин, формолжелатин, альгиновая кислота, альгинат натрия, метилцеллюлоза, натрий-карбоксиметилцеллюлоза и др.).

II. Разрушающие таблетку за счет газообразования — так называемые шипучие смеси (например, смеси гидрокарбоната натрия с лимонной или виннокаменной кислотой).

III. Улучшающие смачиваемость и водопроницаемость таблетки (поверхностно-активные вещества — например, твины, спены, натрий лаурилсульфат, а также крахмал).

Скользкие и смазывающие вещества. Их вводят в состав таблетлируемой массы для улучшения свойств текучести и скольжения. Различают три группы подобных веществ.

I. Вещества, улучшающие подвижность, сыпучесть гранулята: крахмал тонкоизмельченный, тальк, полиэтиленгликоли, обезжиренный молочный порошок, борная кислота, аэросил, силикат алюминия, смесь натрия бензоата и натрия ацетата.

II. Антиадгезионные (противоприлипающие, собственно смазывающие): стеариновая кислота, парафин, церезин, силиконовые смазки и др.

III. Вещества смешанного действия (улучшающие сыпучесть и уменьшающие прилипаемость): главным образом стеараты кальция, магния, алюминия.

Связывающие (склеивающие) вещества добавляют в таблетлируемую массу для увеличения прочности гранул и таблеток. Все они должны удовлетворять определенным требованиям; обладать связывающей способностью, не ухудшать распадаемости таблеток, быть совместимыми с лекарственными веществами и индифферентными для организма, не быть дорогостоящими и сложными в применении.

Глюкоза (Glucosum) (ГФХ, статья № 311) — бесцветный кристаллический порошок, без запаха, сладкого вкуса, хорошо растворимый в воде. Порошок глюкозы характеризуется гигроскопичностью, склонностью ко всякого рода химическим превращениям (в частности, к брожению) и химической реакционной способности. Хранят в хорошо закупоренной таре.

Этилцеллюлоза — этиловый спирт целлюлозы. Представляет собой белый зернистый без запаха и вкуса порошок, нерастворимый в воде. Применяются 4—8% растворы этилцеллюлозы в безводном этиловом или изопропиловом спирте в качестве склеивающего средства при получении таблеток из влагочувствительных лекарственных веществ (например, из аскорбиновой или ацетилсалициловой кислоты).

Альгиновая кислота — аморфный порошок, без запаха, кислотного вкуса. В воде сильно набухает. Обычно смесь лекарственных и других вспомогательных веществ прибавляют к набухшему в воде порошку альгиновой кислоты и после смешения гранулируют.

Альгинат натрия — белый или буровато-желтый порошок без запаха и вкуса, медленно растворимый в воде с образованием клейких растворов. В качестве склеивающего средства используют обычно 1% раствор альгината натрия.

Поливиниловый спирт представляет собой белое аморфное вещество, хорошо растворимое в воде, глицерине и нерастворимое в органических растворителях. Обычно в качестве склеивающего средства используют 5% раствор поливинилового спирта.

Белая глина (каолин) — белый порошок, жирный на ощупь, с серовато-желтоватым оттенком, не растворяющийся в воде и органических растворителях. С водой способен давать пластичные массы.

Магния карбонат основной представляет собой белый легкий порошок, нерастворимый в воде. Используется как разбавитель в таблеточном производстве и в качестве основы для присыпок.

Тальк является чистым силикатом (солью кремниевой кислоты) магния. Это тончайший порошок белого или сероватого цвета, скользкий и жирный на ощупь. Не растворяется ни в воде, ни в органических растворителях. Широко используется в фармацевтической практике для таблетирования, дражирования, при обсыпке пилюль, как основа для присыпок и др.

В настоящее время применение талька повсеместно сокращается из-за его неиндифферентности.

Вспомогательные вещества, используемые современным таблеточным производством, вводят в состав таблетки в строгом соответствии с прописями, указанными в производственных регламентах фармацевтических предприятий (в основе прописи регламента лежит фармакопейная пропись или пропись, приведенная в технических условиях и утвержденная фармакопейным комитетом Министерства здравоохранения СССР).

Подготовка материала к таблетированию заключается в подсушивании, измельчении или просеивании лекарственных и других вспомогательных веществ в тех случаях, когда их влажность, размер кристаллов, чистота не соответствуют требованиям, предъявляемым к таблетированным продуктам.

В настоящее время эта стадия утрачивает свое значение в связи с тем, что качество лекарственных и вспомогательных веществ, выпускаемых промышленностью, неуклонно повышается.

Смешение. Все вещества, предназначенные для таблетирования, перемешивают в смесителях для сухого смешения (качающиеся, циркуляционные, барабанные или пневматические), а затем загружают в какую-либо другую емкость, где увлажняют раствором склеивающего вещества, что необходимо для последующей грануляции.

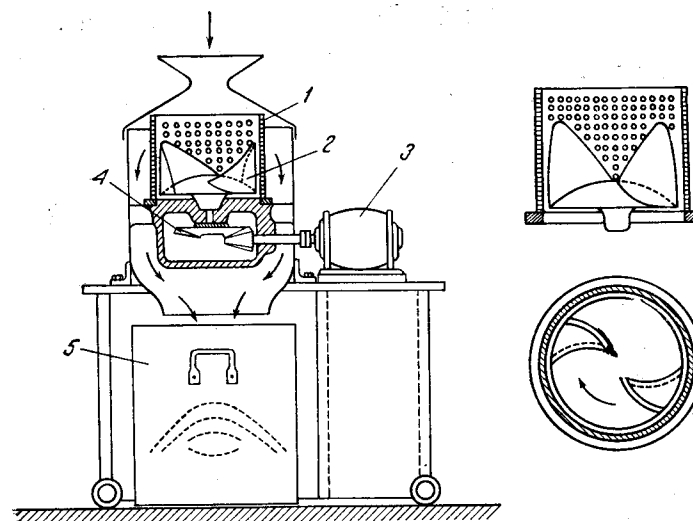


Рис. 39. Гранулятор для влажного гранулирования.
1 — цилиндр с отверстиями, 2 — протирающие лопасти, 3 — электродвигатель, 4 — коническая передача, 5 — приемник для гранул.

По другому способу смешение и увлажнение производят в обычно используемом с этой целью смесителе с сигмообразными лопастями (двух- или одновальном) или в шнековом смесителе, причем сначала перемешивают сухие порошки (5—10 мин), а затем увлажненную смесь (15—20 мин).

Грануляция

Грануляция — это процесс превращения порошкообразного материала в зерна определенной величины (отсюда иногда встречающийся в технологии термин «зернение»). Грануляция необходима для улучшения сыпучести таблетированной смеси и предотвращения ее раскисания. Существующие в настоящее время способы грануляции подразделяются на следующие основные типы: 1) грануляция продавливанием, 2) грануляция размолом; 3) структурная грануляция.

Грануляция продавливанием. Осуществляется путем продавливания перемешанной и увлажненной массы через перфорированные пластинки или прочные металлические сетки. Размер получаемого гранулята зависит от диаметра отверстий в пластинках или от величины отверстий сетки.

Механизмы, с помощью которых осуществляется такой способ грануляции, называются грануляторами, или протирачными машинами (рис. 39). Метод приготовления гранулята пу-

тем продавливания увлажненной массы в таких грануляторах в фармацевтической практике получил название влажной грануляции.

Увлажнение таблетлируемой массы для грануляции осуществляется на стадии смешения таким образом, чтобы эта масса легко, не прилипая к пальцам, сплалась в комок. Это старый, но простой и распространенный способ проверки готовности материала к продавливанию.

Грануляцией продавливанием обычно получают гранулы диаметром 0,5—3 мм. Полученный гранулят высушивают до соответствующего значения остаточной влажности в сушильных установках (чаще в калориферных сушилках, в последнее время в сушилках с псевдоожиженным слоем).

Грануляция размолом. В тех случаях, когда увлажненный материал может реагировать с металлическими деталями гранулятора при протирке, грануляция продавливанием становится невозможной. В этом случае порошки, которые необходимо превратить в гранулят, тщательно перемешивают и увлажняют в неметаллических или эмалированных емкостях, а затем высушивают до состояния сухой комковатой массы. Далее массу превращают в крупный порошок (гранулят) при помощи вальцов или мельницы «Экспельсиор», после чего отсеивают от пыли и таблетруют. Такой способ грануляции является одной из довольно широко встречающихся разновидностей влажной грануляции.

Существует и другая возможность грануляции размолом, которая реализуется в тех случаях, когда вообще какое бы то ни было увлажнение (или последующее высушивание) порошкообразной смеси может привести к немедленному разложению или потере активности. При такой опасности исходные порошкообразные материалы тщательно перемешивают и под большим давлением прессуют на брикетировочных машинах, легко образующих прочные брикеты даже из мелкого и мало-сыпучего порошка. Брикеты затем размалывают на вальцах или мельницах «Экспельсиор» и полученный крупный порошок, просеянный через сито с отверстиями 1—2 мм и освобожденный от пыли, подвергают прессованию.

Этот метод получения гранулята в фармацевтической технологии называют сухой грануляцией, или брикетированием.

Структурная грануляция. Для этого типа грануляции характерно такое воздействие на увлажненный материал, которое приводит к образованию округлых, а при соблюдении определенных условий и достаточно однородных по размеру гранул. В настоящее время существуют три способа грануляции данного типа, используемых в фармацевтическом производстве: грануляция в дражировальном котле, грануляция распылением и грануляция в псевдоожиженном слое.

Получение гранулята в дражировальном котле осуществляется следующим образом. Лекарственные вещества, разбавитель и разрыхляющие вещества загружают в дражировальный котел из нержавеющей стали и перемешивают при скорости вращения котла 30 об/мин. После перемешивания через установленный у отверстия котла пульверизатор разбрызгивают воду, которая попадает на поверхность порошкообразной массы, образуя при соприкосновении с ней маленькие гранулы. Затем скорость вращения котла плавно уменьшают до 3 об/мин, после чего в него подают струю теплого воздуха для сушки гранул. Технологическую операцию завершают добавлением к высушенному грануляту скользящего вещества в виде тонкого порошка.

Другим способом структурного гранулирования является грануляция распылительным высушиванием. При производстве гранулята этим способом основной технологической операцией является пульверизация в распылительной сушилке суспензии, состоящей из вспомогательных веществ и увлажнителя и не содержащей лекарственных веществ.

Наиболее технически совершенным и перспективным является предложенный в последние годы метод получения гранулята в псевдоожиженном слое.

Впервые идея использования псевдоожижения в таблеточном производстве была высказана Уэрстером (1959), когда он создал аппарат для нанесения покрытий и получения гранулята. Аппарат, предложенный Уэрстером (рис. 40), представляет собой вертикальную колонну, имеющую суженную (рабочую) часть внизу и расширенную сверху. Воздух подается в колонну снизу при помощи вентилятора. Между вентилятором и нижним отверстием колонны установлен нагревающий прибор, который повышает температуру струи воздуха, что необходимо для сушки гранул.

Гранулят в аппарате образуется при нанесении гранулирующего раствора или суспензии на поверхность первоначально введенных в колонну ядер, в данном случае частиц сахара. В качестве такого ядра используются и другие индифферентные материалы, а также лекарственные вещества. Если ядром является лекарственное вещество, то на его поверхность наносят гранулирующий материал. Если же ядро состоит из индифферентного вещества, лекарственное вещество вводят в состав гранулирующего материала и вместе с ним наносят на поверхность ядра. Методики почти не отличаются друг от друга и позволяют добиться точной концентрации лекарственного вещества в грануляте.

Другая возможность получения гранулята с использованием техники псевдоожижения — непосредственная грануляция порошков.

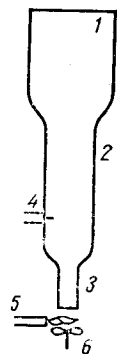


Рис. 40. Аппарат Уэрстера.

1 — зона осаждения, 2 — рабочая часть колонны, 3 — суженная часть колонны, 4 — форсунка, 5 — вентилятор, 6 — нагреватель.

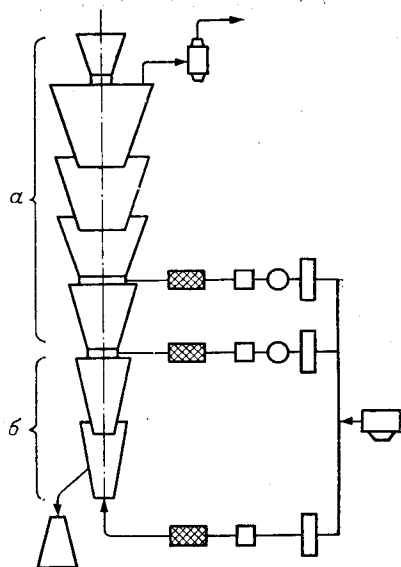


Рис. 41. Аппарат Гельперина (объяснение в тексте).

В 1693 г. Н. И. Гельпериним и соавт. был предложен непрерывный противоточный метод получения в псевдооживленном слое лекарственного гранулята с одновременной классификацией последнего по размерам (рис. 41).

Установка, разработанная для осуществления этого метода, представляет собой многоступенчатое устройство, состоящее из двух зон: верхней (а), где происходит собственно гранулирование, и нижней (б), где производится подсушивание и обкатка гранул. В аппарат снизу, а также тангенциально в отдельные секции подается воздух определенной влажности, а сверху — подлежащая гранулированию смесь лекарственного препарата и вспомогательных веществ. Гранулят отводится из нижней секции, а в случае необходимости более мелкие гранулы могут быть отведены из промежуточных секций аппарата.

Таким образом, в установке происходит гранулирование с одновременной классификацией частиц по размерам, что обеспечивает получение продукта с высоким содержанием достаточно прочных гранул заданного размера.

Структурная грануляция в отличие от влажной и сухой позволяет получать более однородные и округлые гранулы, что значительно улучшает качество изготавливаемых таблеток и повышает точность дозировки лекарственного вещества.

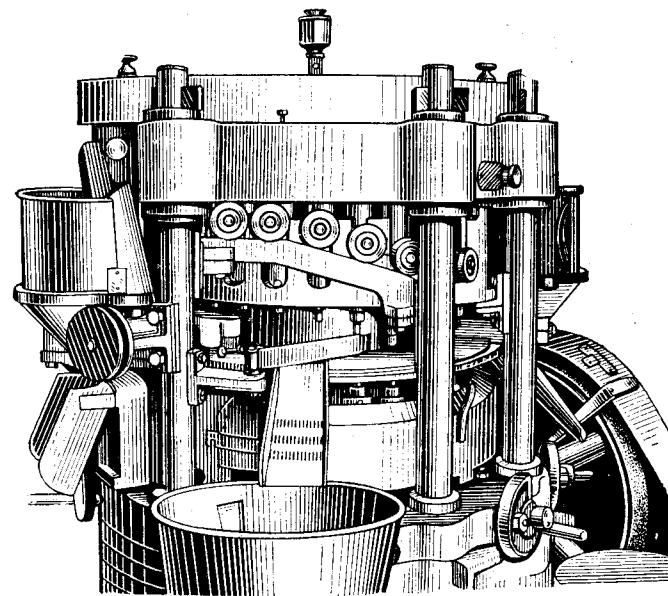


Рис. 42. Ротационная таблеточная машина.

Прессование

Прессование можно определить как процесс образования таблеток из гранулированной или порошкообразной массы под воздействием давления. Осуществляется прессование с помощью таблеточных машин, которые в зависимости от типа и конструкции развивают давление в диапазоне 1000—10 000 кг/см² (рис. 42).

Процесс получения таблеток на таблеточных машинах складывается из:

- 1) дозирования материала;
- 2) прессования (образования таблетки);
- 3) выталкивания таблетки из матрицы и сбрасывания в приемник.

В таблеточных машинах, используемых фармацевтическим производством, все перечисленные операции осуществляются автоматически одна за другой при помощи соответствующих исполнительных механизмов (рис. 43).

Операция дозирования служит для заполнения матрицы таблеточной машины строго определенным количеством прессуемого материала для получения таблеток с заданным количеством лекарственного вещества, имеющим постоянную массу. Дозирование может быть по массе и объему. Дозирование по массе является более точным, однако в связи со слож-

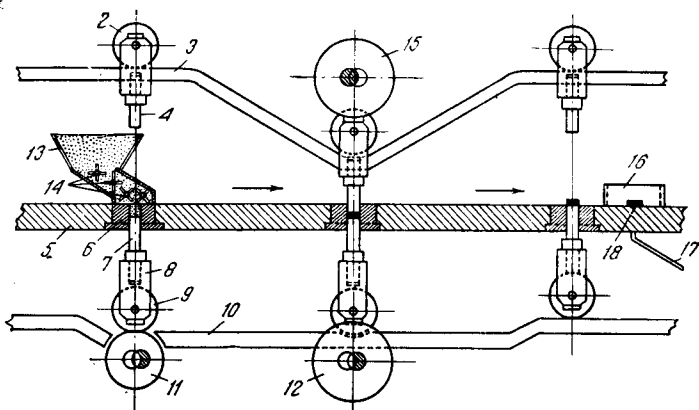


Рис. 43. Схема движения пуансонов в многоматричной ротационной таблеточной машине.

1 — ползун, 2 — ролик, 3 — верхний копир, 4 — верхний пуансон, 5 — столешница, 6 — матрица, 7 — нижний пуансон, 8 — нижний ползун, 9, 11, 12, 15 — ролики, 10 — копир, 13 — воронка, 14 — крестовина для перемещения материала, 16 — нож, 17 — лоток, 18 — таблетка.

ностью устройства весовых дозаторов во всех таблеточных машинах применяется дозирование по объему.

Операция прессования следует за операцией дозирования и заключается в сжатии находящегося в замкнутой форме (матрице) материала при помощи двух пуансонов — верхнего и нижнего. Такое сжатие в зависимости от типа таблеточной машины может осуществляться верхним пуансоном (одностороннее прессование) или обоими (двустороннее прессование). Одностороннее прессование осуществляется на эксцентриковых, двустороннее — на ротационных таблеточных машинах.

При одностороннем прессовании в момент сжатия нижний пуансон находится в неподвижном состоянии в крайнем нижнем положении; материал прессуется при опускании верхнего пуансона.

При двустороннем прессовании верхний и нижний пуансоны движутся с одинаковой скоростью навстречу друг другу и создают равномерное, прогрессивно нарастающее давление на верхнюю и нижнюю поверхности таблетки.

По окончании прессования таблетка должна быть вытолкнута из матрицы. На вертикальных таблеточных машинах это осуществляется обычно при помощи нижнего пуансона, который поднимается и выталкивает таблетку на поверхность матричного стола. Верхний пуансон должен подниматься с опережением по отношению к подъему нижнего пуансона. В некоторых конструкциях таблеточных машин выталкивание производит-

ся при помощи верхнего пуансона. В этом случае таблетка выталкивается вниз; нижний пуансон предварительно опускается.

Покрывание таблеток оболочками

Как показал опыт применения таблеток, последние подвергаются разнообразным неблагоприятным воздействиям, начиная с момента их получения и кончая распадением или растворением в желудочно-кишечном тракте. Это механическое воздействие при упаковке, транспортировке, хранении и пользовании, воздействие воздуха, влаги, света и других факторов. Механическое воздействие на таблетки приводит к нарушению их целостности, воздействие окружающей среды является причиной возникновения химических изменений, в результате которых снижается количество действующих веществ, а сами таблетки темнеют или покрываются пятнами. Кроме того, при приеме таблетки часто неблагоприятно влияют на отдельные органы или субъективные ощущения больного. Так, некоторые лекарственные вещества, содержащиеся в таблетках (сарколизин, пентоксил, допан, брунеомидин, ацетилсалициловая кислота и др.), в ряде случаев вызывают тошноту, рвоту, раздражают слизистую оболочку пищевода или желудка. Ряд лекарственных веществ, особенно антибиотики (нистатин, леворин, трехомидин), ферменты (пепсин, панкреатин) и некоторые гормоны, могут разрушаться и инактивироваться при взаимодействии с желудочным соком. Все это привело к мысли о необходимости нанесения на поверхность таблеток покрытий, которые смогли бы защитить их от влияния внешних факторов и устранить раздражающее воздействие лекарственных веществ на пищеварительный тракт.

Термин «покрытие» имеет двойкий смысл: им обозначают как саму оболочку, так и процесс ее нанесения на таблетку. Покрытие таблеток оболочками преследует следующие цели:

- 1) защиту таблетки от механических воздействий (удары, истирание и т. д.);
- 2) защиту от воздействий окружающей среды (свет, влага, кислород и углекислота воздуха);
- 3) маскировку неприятного вкуса или запаха содержащегося в таблетке лекарственного вещества;
- 4) защиту от пачкающих свойств таблеток (например, таблетки активированного угля);
- 5) защиту содержащегося в таблетке лекарственного вещества от кислой реакции желудочного сока;
- 6) защиту слизистой оболочки пищевода и желудка от раздражающего действия лекарственного вещества;
- 7) локализацию действия лекарственного вещества в определенном отделе желудочно-кишечного тракта;
- 8) предотвращение нарушений процессов пищеварения в

желудке, возможных при нейтрализации желудочного сока лекарственными веществами основного характера;

9) пролонгирование терапевтического действия вещества.

Иногда в состав оболочки вводят красящие вещества. Это делают для придания таблеткам с оболочкой лучшего внешнего вида или для обозначения терапевтической группы содержащегося в них лекарственного вещества.

Таблеточные покрытия в зависимости от их состава и способа нанесения разделяют на дражированные, пленочные и прессованные.

Дражированное покрытие (от франц. *dragee* — нанесение сахарной оболочки) — наиболее старый тип таблеточных оболочек, применяемый с начала XX века. Основным назначением этих оболочек являются защита таблеток от внешних воздействий, маскировка неприятного вкуса и запаха лекарственного вещества, улучшение внешнего вида таблеток. Иногда в состав оболочек входят вещества, защищающие таблетку от воздействия желудочного сока. В настоящее время в связи с быстрым развитием технологии пленочных и прессованных покрытий удельный вес дражированных в общем количестве таблеток, покрытых оболочками, постепенно уменьшается.

Процесс нанесения дражированного покрытия состоит из четырех основных стадий: грунтовки (обволакивания), наслаивания (обкатки), шлифовки (сглаживания) и глянцовки. Осуществляются эти стадии последовательно.

Для нанесения оболочки применяется дражированный котел (обдуктор).

Дражированное покрытие надежно защищает таблетки от механических повреждений, увеличивает их устойчивость к атмосферным воздействиям, придает обтекаемую, удобную для приема форму. Однако для достижения достаточной прочности и красивого внешнего вида сахарную оболочку требуется наносить многократно, что значительно удлиняет процесс (от 8 до 60 ч в зависимости от размера таблеток) и приводит к увеличению массы таблеток почти вдвое¹. Длительный контакт таблетки с сахарным сиропом неблагоприятно влияет на многие вещества, входящие в ее состав (витамины, антибиотики и другие лабильные вещества). В таких случаях практически невозможно покрыть таблетки без их предварительной защиты водонерастворимой оболочкой.

Пленочные покрытия. Пленочным покрытием называется тонкая (0,05—0,02 мм) оболочка, образующаяся на таблетке после высыхания нанесенного на ее поверхность раствора пленкообразующего вещества.

¹ В соответствии с ГФХ (статья № 654) масса таблетки, покрытой оболочкой, не должна превышать удвоенную массу таблетки без оболочки.

В зависимости от растворимости пленочные покрытия разделяют на следующие группы: а) водорастворимые, б) растворимые в желудочном соке, в) кишечнорастворимые, г) нерастворимые.

Водорастворимые покрытия. Оболочки, растворимые в воде, наносят на таблетки с целью их защиты от механических повреждений, от воздействия кислорода и углекислоты воздуха, для маскировки неприятного вкуса или запаха лекарственного вещества, а также иногда для придания блеска таблеткам с дражированным покрытием. Эти оболочки не увеличивают времени распадаемости таблеток и не предохраняют их от влаги воздуха, особенно при повышенной относительной влажности.

В настоящее время в связи с широким использованием оболочек, относящихся к двум последующим группам («б» и «в»), водорастворимые оболочки применяются сравнительно редко.

Покрытия, растворимые в желудочном соке. Растворяющиеся под воздействием кислот и ферментов желудочного сока покрытия наносят на таблетки с целью их защиты от атмосферных воздействий, в основном от влаги. Такие пленки (толщиной 0,06—0,1 мм) достаточно надежно противостоят воздействию влаги, обеспечивая в то же время их распадаемость в желудке в течение 10—20 мин. К пленкообразователям этой группы относятся вещества, содержащие главным образом аминогруппы. Это диметиламинометилэтер полиметакриловой кислоты, N-ксилозид додециламина, пара-аминобензоаты глюкозы, фруктозы, маннита и ацетилцеллюлозы, диэтил- и бензиламинометилцеллюлоза, оксипропилметилцеллюлоза, алкилпроизводные аминоацетилцеллюлозы, сополимеры винилацетата и производных винилпиридина и полиалкилвинилпиридина и их сополимеры с хлористым винилом, винилацетатом, стиролом, бутадиеном, изопреном, эфирами акриловой кислоты. Таблетки покрывают растворами указанных веществ в органических растворителях — этиловом или изопропиловом спирте, или ацетоне.

Кишечнорастворимые покрытия. Кишечнорастворимые покрытия защищают лекарственное вещество, содержащееся в таблетке, от кислой реакции желудочного сока, предохраняют слизистую оболочку желудка от раздражающего действия некоторых лекарств, локализуют лекарственное вещество в кишечнике, пролонгируя в определенной степени его действие.

Кишечнорастворимые покрытия обладают также более выраженным, чем у перечисленных выше групп покрытий, влагозащитным свойством.

Процесс растворения энтеросалюбильных оболочек в организме обусловлен воздействием на них комплекса солей, фермен-

тов и различных салюбилизирующих веществ, содержащихся в кишечном соке. Оболочки, растворимые в кишечнике, являются в настоящее время наиболее распространенным видом пленочных покрытий.

Для кишечнорастворимых покрытий применяют природные вещества: шеллак, карнаубский воск, казеин, кератин, парафин, церезин, спермацет, цетиловый спирт, а также синтетические продукты: стеариновую кислоту в сочетании с жирами и желчными кислотами, бутилстеарат, фталаты декстрина, лактозы, маннита, сорбита, поливинилового спирта, зеина, моно-сукцинаты ацетилцеллюлозы, метилфталилцеллюлозу. Чаще всего используют ацетилцеллюлозу как наиболее устойчивое к воздействию желудочного сока вещество.

Перечисленные пленкообразователи наносят на таблетки в виде растворов в этиловом спирте, атилацетате, изопропиловом спирте, ацетоне, толуоле или в смесях указанных растворителей.

Нерастворимые покрытия. Основное назначение покрытий данного типа — защита таблетки от механических повреждений и воздействия атмосферной влаги, устранение неприятного запаха и вкуса лекарственного вещества, пролонгирование его действия.

Нерастворимые пленки получают с помощью некоторых эфиров целлюлозы, в частности этилцеллюлозы и ацетилцеллюлозы, которые наносят на таблетки в виде раствора в этиловом спирте, ацетоне, этилацетате, хлороформе, толуоле, метилхлориде, изопропиловом спирте. Для увеличения прочности и эластичности оболочек в их состав добавляют уретан, мочевины, лимонную кислоту, воски, гидрогенизированное касторовое масло. Нерастворимая пленка из этилцеллюлозы более прочна и эластична, чем из ацетилцеллюлозы, лучше удерживает красители. Механизм освобождения лекарственного вещества из таблетки с нерастворимым покрытием заключается в диффузии через поры оболочки.

Способы нанесения пленочных покрытий. Существуют три способа нанесения пленочных покрытий на таблетки: 1) погружение в раствор пленкообразующего вещества; 2) насаивание в дражировальном котле; 3) опрыскивание в псевдооживленном слое.

Первый способ основан на погружении таблеток поочередно то одной, то другой стороной в раствор.

Таблетки с помощью вакуума фиксируют на металлическом перфорированном листе специальной машины, производительность которой составляет 5000—8000 покрытых таблеток в час. Этот способ достаточно сложен и пригоден лишь для нанесения на таблетки вязких, но не слишком клейких растворов. В настоящее время в связи с недостаточно высокой производительностью применяется редко.

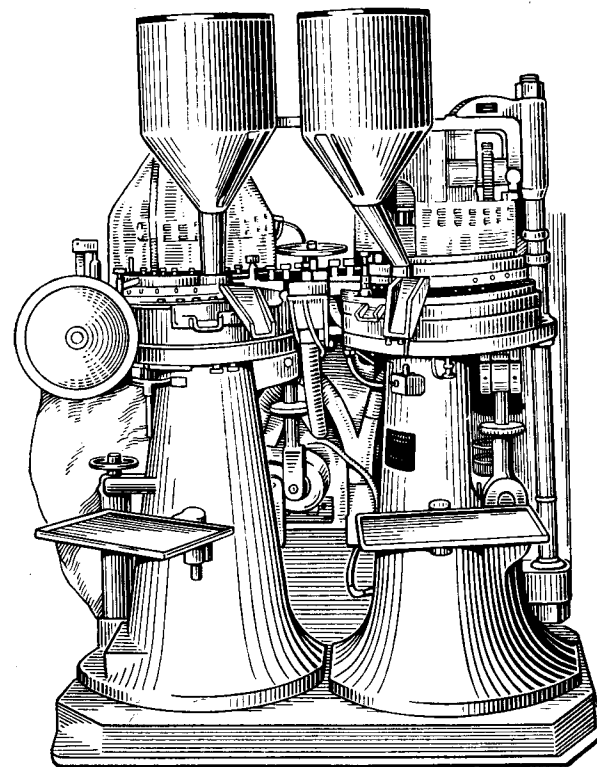


Рис. 44. Таблеточная машина типа «Драйкота».

Наиболее широко используется способ нанесения пленочных оболочек в дражировальном котле. Он недорог, применим для растворов практически любой вязкости, высокопроизводителен.

Прессованные покрытия¹. Впервые нанесение оболочек прессованием было осуществлено в 1954 г. с помощью таблеточной машины типа «Драйкота», хотя патент на таблеточную машину подобного типа был заявлен англичанином Нойесом еще в 1895 г. и получен в 1897 г. под № 8599. Таблеточная машина типа «Драйкота» представляет собой агрегат, состоящий из двух 16-пуансонных роторов (рис. 44). На первом роторе обычным способом прессуются таблетки — ядра двояковыпуклой формы, которые с помощью специального транспортирующего устройства передаются на второй ротор, где наносится покрытие. Схема нанесения покрытия прессованием выглядит следующим образом. Сначала происходит заполнение гнезда мат-

¹ Иногда их называют сухими покрытиями.

рицы порцией гранулята, необходимого для образования нижней части (половины) покрытия. Затем на гранулят по специальным направляющим с первого ротора подается таблетка-ядро, на которую наносится покрытие.

Машина имеет автоматическое приспособление для отбраковки таблеток, отпрессованных без таблетки-ядра, а также таблеток, полученных при пуске и остановке машины (такие таблетки, как правило, бывают нестандартными). Производительность машины 10 500 таблеток в час.

Прессованные покрытия по назначению бывают корректирующими, защищающими от атмосферных воздействий и кишечнорастворимыми.

Основные требования к таблеткам

К таблеткам, выпускаемым фармацевтической промышленностью, предъявляются следующие основные технические требования:

- а) таблетки должны быть прочными;
- б) таблетки должны быстро распадаться в жидкой среде (за исключением таблеток пролонгированного действия);
- в) отклонения от средней массы не должны превышать допустимые по ГФХ пределы;
- г) дозировка лекарственного вещества в таблетке должна быть точной и не выходить за границы допустимых по ГФХ отклонений.

Прочность. Механическая прочность таблетки определяет ее сохранность (целость) при выталкивании из таблеточной машины, внутрицеховых транспортировках, фасовке, транспортных перевозках, хранении, а также при отпуске из аптеки и пользовании больным. Таблетка должна полностью выдержать воздействия, оказываемые на этих стадиях. Недопустимо даже малейшее нарушение ее целостности.

В связи с этим определенное количество таблеток подвергается контролю на прочность. Методы определения прочности таблеток весьма разнообразны и могут быть разделены на следующие группы: 1) определение механической прочности на сжатие при горизонтальном или вертикальном положении таблетки; 2) определение механической прочности по истираемости таблеток.

Существуют и менее распространенные способы определения на удар, упругий отскок, по ударному изгибу и т. д.

Истираемость таблеток определяют с помощью приборов, получивших название «истирателей», или «фриабилаторов» (от англ. friable — крошащийся).

В нашей стране для определения истираемости таблеток используется трубчатый истиратель, за рубежом — фриабилаторы Рош и Эрвека.

Истираемость таблеток в норме не должна превышать 3%.

Распадаемость веществ. Тест распадаемости, как и тест прочности, принят почти всеми фармакопеями мира. Обычно распадаемость таблеток определяют по скорости их механического разрушения или растворения в воде, растворе хлористоводородной кислоты или искусственном (а иногда и натуральном) желудочном или кишечном соке. Температура жидкости, в которой проводят определение распадаемости, колеблется от 35 до 40 °С. По ГФХ распадаемость таблеток определяют в воде при температуре 37 ± 2 °С, а ее время ограничивается 15 мин, за исключением таблеток, покрытых оболочками.

Таблетки с дражированным или прессованным покрытием должны распадаться в воде при температуре 37 °С не более чем за 30 мин (по Международной фармакопее не более 1 ч).

Таблетки, покрытые пленочными оболочками (за исключением кишечнорастворимых), также должны распадаться не более чем за 30 мин. Таблетки с кишечнорастворимыми оболочками (дражированные, пленочные, прессованные) не должны распадаться в течение 2 ч в кислом растворе пепсина и после промывания водой должны распадаться в щелочном растворе панкреатина не более чем через 1 ч.

Способ определения распадаемости таблеток *in vitro* не может быть принят в качестве объективного критерия поведения таблетки *in vivo*. В последнее время с целью решения этой проблемы получил распространение способ определения скорости растворения лекарственных веществ, содержащихся в таблетке (см. часть первую, главу II).

Определение отклонений от средней массы. Это определение непосредственно характеризует точность объемного дозирования при работе таблеточной машины и косвенно — точность дозирования лекарственного компонента в таблетке. Методика определения заключается во взвешивании некоторого количества таблеток испытуемой партии (по ГФХ 10 таблеток) с точностью до 0,01 г, нахождении среднего арифметического (средней массы) и вычислении отклонений в массе каждой анализируемой таблетки от рассчитанного значения средней массы. Отклонения в массе выражаются в процентах и допускаются в строго определенных пределах, зависящих от массы таблетки. По ГФХ допускается колебание в массе отдельных таблеток (за исключением покрытых оболочкой): для таблетки массой менее 0,12 г — в пределах $\pm 10\%$, для остальных — $\pm 5\%$ от их средней массы.

Отклонения в содержании лекарственных веществ в таблетках указаны в соответствующих статьях. При дозировке лекарственных веществ до 0,1 г они составляют $\pm 10\%$, более 0,1 г — $\pm 5\%$.

Тритurationsонные таблетки — это таблетки, формируемые из увлажненной массы путем ее втирания в специальную форму с последующей сушкой. В отличие от прессованных тритurationsонные таблетки не подвергаются действию давления. Сцепление частиц этих таблеток осуществляется исключительно в результате склеивания при высушивании, поэтому тритurationsонные таблетки значительно менее прочны, чем прессованные.

Для получения тритurationsонных таблеток лекарственное вещество, как правило, смешивают в определенных соотношениях с молочным сахаром или с глюкозой (отсюда и название «тритurationsонные»). Полученную смесь с помощью воды, спирта или каких-либо других жидкостей превращают в густую кашицеобразную массу, которую втирают в специальные пластинки, имеющие многочисленные цилиндрические отверстия. Массу следует втирать таким образом, чтобы она полностью и ровно заполнила все отверстия пластинки. Затем с помощью небольших поршней-пуансонов образовавшиеся таблетки выталкивают из отверстий пластинки и подвергают сушке обычно при температуре не выше 40 °C.

Такие таблетки выпускают на специальных машинах производительностью до 200 000 штук в смену. Загрузочную воронку этих машин заполняют кашицеобразной массой, которую с помощью крылатой мешалки втирают в перфорированные пластинки. Далее втертая масса выталкивается из пластинок системой небольших пуансонов и в виде маленьких таблеток по транспортной ленте передается на сушку.

Упаковка и хранение таблеток

При крупной расфасовке таблетки упаковывают в железные или стеклянные банки или ящики емкостью до 3 кг. Однако этот способ неудобен, так как требует дополнительной расфасовки в условиях аптеки. В последнее время все шире переходят к выпуску упаковок, непосредственно предназначенных для отпуска потребителю.

Различают шесть основных видов упаковки: 1) картонные конволюты; 2) целлофановая лента (с бумажной этикеткой или надписью непосредственно на ленте); 3) стеклянные пробирки; 4) металлические пеналы; 5) склянки на 50, 100, 200 и 5000 таблеток; 6) железные банки с впрессованной крышкой на 100—500 таблеток.

В последнее время для упаковки таблеток стали применять пластмассовые конволюты разной формы, полиэтиленовые пеналы и мешочки, пластмассовые стаканчики, упаковку типа «Сервак».

Драже — твердая дозированная лекарственная форма для внутреннего применения, получаемая путем многократного наслаивания (дражирования) лекарственных и вспомогательных веществ на сахарные гранулы (крупку).

В качестве вспомогательных веществ для получения драже применяют сахар, крахмал, магния карбонат основной, пшеничную муку, тальк, этилцеллюлозу, ацетилцеллюлозу, гидрогенизированные жиры, стеариновую кислоту, какао, шоколад, пищевые красители и лаки.

В соответствии с требованиями ГФХ, изложенными в общей статье № 235, количество талька в драже не должно превышать 3%, стеариновой кислоты 1%.

Массу, содержащую лекарственные и вспомогательные вещества, предназначенные для нанесения на сахарные гранулы, готовят в виде достаточно густой жидкости, имеющей сметанообразную консистенцию. Готовят массу с помощью крахмального клейстера или сахарного сиропа.

Сахарные крупинки или зернышки, на которые наращивается (наслаивается) приготовленная масса, представляют собой небольшие гранулы, поступающие на фармацевтические предприятия с сахарных заводов. Драже производят в дражировальных котлах, которые устанавливают в соответствующих отделениях таблеточных цехов химико-фармацевтических или витаминных заводов.

Перед загрузкой в котел сахарные крупинки отсеивают, выбирают фракцию, в которой на 1 г массы приходится 40 одинаковых зернышек (т. е. масса одного зерна составляет примерно 0,025 г). Наслаивание массы на крупинки производят при вращении котла со скоростью 30—40 об/мин, вливая ее небольшими порциями по мере нарастания. Вместе с последующими порциями вливаемой массы в котел добавляют краситель. После окончания процесса наращивания массы в котел добавляют смесь воска и твердых жиров, с помощью которых осуществляются шлифовка и полировка драже, что придает им красивый блеск.

По окончании работы драже сортируют по массе на двух ситах для отсева слишком крупных и слишком мелких шариков.

Для защиты лекарственного вещества от воздействия желудочного сока драже покрывают оболочкой, растворяющейся в кишечнике. Для создания такого рода оболочки применяют кератин и ацетилфталилцеллюлозу.

Требования к драже. Оценку внешнего вида драже производят на основании осмотра 20 драже. Драже должны иметь правильную шарообразную форму. Поверхность должна быть ровной и гладкой, однородной по окраске.

Масса одного драже не должна превышать $\pm 10\%$ средней массы.

Допустимые отклонения в содержании лекарственных веществ в драже те же, что и у таблеток. Аналогично таблеткам определяют среднюю массу, распадаемость и содержание талька в драже.

Драже должны распадаться в жидкой среде не более чем за 30 мин, если в фармакопейной статье нет других указаний.

Упаковка и хранение. Драже выпускают в упаковке, предохраняющей их от внешних воздействий и рассчитанной на непосредственный (без дополнительной фасовки) отпуск отдельным больным и лечебным учреждениям. В качестве такой упаковки чаще всего используют широкогорлые банки на 50 и 100 драже с навинчивающейся пластмассовой крышкой или металлические (алюминиевые) стаканчики.

Хранят драже в сухом и, если необходимо, в защищенном от света месте.

ГРАНУЛЫ (GRANULA)

Гранулы — лекарственная форма в виде крупинок (зернышек) круглой, цилиндрической или неправильной формы, для внутреннего применения (ГФХ, статья № 315).

Являясь сложной лекарственной формой, гранулы состоят, как правило, из лекарственных и вспомогательных веществ. В качестве вспомогательных веществ применяют сахар, молочный сахар, натрия гидрокарбонат, виннокислую кислоту, кальция гидрофосфат, крахмал, декстрин, глюкозу, тальк, сахарный сироп, этиловый спирт, воду, пищевые красители и другие вещества.

Производство гранул, как и гранулята для таблеток, осуществляется сухим, влажным способом и способом структурной грануляции (эти виды гранулирования описаны в разделе «Таблетки»). Готовые гранулы должны быть однородны по окраске и достаточно однородны по размерам.

Размер гранул (определяемый ситовым анализом) должен быть 0,2—0,3 мм. Количество более мелких и более крупных гранул не должно превышать в сумме 5%.

Гранулы должны распадаться не более чем за 15 мин. Определение распадаемости гранул производят в навеске 0,5 г теми же методами, что и при определении распадаемости таблеток.

Допустимые отклонения в содержании лекарственных веществ в гранулах не должны превышать $\pm 10\%$.

Гранулы выпускают в стеклянных банках оранжевого стекла или в алюминиевых стаканчиках.

Хранят гранулы в упаковке в сухом и, если необходимо, защищенном от света месте.

ЛЕКАРСТВА В ЖЕЛАТИНОВЫХ КАПСУЛАХ

С середины 30-х годов XX столетия лекарства в желатиновых капсулах (или, как их иногда называют, капсулированные лекарства) стали все шире применяться в фармацевтической практике, а в 1971 г. общее количество желатиновых капсул, произведенных во всем мире, превысило 20 млрд. шт. По количеству единиц выпускаемой продукции желатиновые капсулы за последние 5 лет вышли среди всех готовых лекарственных форм на второе место после таблеток. Теперь вряд ли найдется аптека, где бы не было лекарств, отпускаемых в желатиновых капсулах, которые все больше соперничают с таблетками и, по оценкам некоторых ученых, в ближайшие 20 лет могут даже потеснить последние на мировом рынке.

Первые упоминания о желатиновых капсулах как об оболочке для лекарственных веществ относятся к 1730 г., однако лишь в 1833 г. парижскими аптекарями Мотэ и Дублан был заявлен, а в 1934 г. получен патент на их производство (французский патент № 9690). Предложенный способ приготовления желатиновых капсул заключался в погружении маленьких кожаных мешочков, наполненных ртутью, в нагретый концентрированный раствор желатина. После затвердевания и высушивания желатиновой оболочки ртуть из мешочков выливали, капсулы снимали, заполняли жидким лекарственным веществом, а отверстие заклеивали каплей желатинового раствора. В 1946 г. француз Лёби, а в 1947 г. англичанин Мурдок предложили капсулы, состоящие из двух частей — донышка и крышечки. Поскольку Лёби предложил сначала капсулы из крахмального клейстера с сахаром, а уж потом из желатина, патент на желатиновые капсулы с крышечками был выдан Мурдок (1865). В 1872 г. парижский аптекарь Лимузье, которому долгое время приписывали первенство в применении ампул для хранения инъекционных растворов, предложил использовать в фармацевтической практике крахмальные облатки и назвал их *sachet* (франц. — капсула, облатка). Непосредственно вслед за этим массовый выпуск желатиновых капсул (в основном с крышечками) был налажен в США, и лишь в начале XX века к их производству приступили в Европе.

Основными целями выпуска лекарств в желатиновых капсулах являются:

1. Обеспечение удобства перорального приема лекарственных веществ, обладающих резким запахом или неприятным вкусом. Говоря об удобстве перорального приема желатиновых капсул, необходимо отметить, что смоченные слюной капсулы свободно перемещаются по слизистой оболочке рта и легко проглатываются даже при незначительных глотательных движениях.

2. Защита лекарственного вещества от механического воздействия, света, воздуха и его влажности (если относительная влажность воздуха не превышает 70%; в противном случае необходима специальная герметическая упаковка).

3. Локализация лекарственного вещества в кишечнике (для этого желатиновые капсулы подвергают дублированию или покрывают пленочной кишечнорастворимой оболочкой).

ХАРАКТЕРИСТИКА ЖЕЛАТИНОВЫХ КАПСУЛ

Капсулы представляют собой оболочки-вместилища для порошкообразных, гранулированных, пастообразных, микрокапсулированных или жидких лекарственных веществ. Если капсулы предназначены для приема внутрь, то эта лекарственная форма всегда является дозированной.

Выпускаемые в настоящее время желатиновые капсулы подразделяются на следующие типы:

1. Мягкие (эластичные) желатиновые капсулы — *capsulae gelatinosae molles s. elasticae*.

2. Твердые желатиновые капсулы — *capsulae durae*.

3. Твердые желатиновые капсулы с крышечками — *capsulae operculatae*.

4. Желатиновые ректальные капсулы (ЖРК) — *recto-capsulae*.

Капсулы любого из перечисленных типов, за исключением ректальных, путем добавления определенных веществ, дублирования или нанесения соответствующей оболочки могут быть превращены в капсулы желатиновые кишечнорастворимые.

По ГФХ желатиновые капсулы, если нет указаний в отношении красителя, должны быть прозрачны, не должны иметь воздушных включений, вмятин и механических загрязнений (статья № 130). Допустимые отклонения в массе содержимого капсулы должны быть: при массе до 0,1 г $\pm 10\%$ и при массе более 0,1 г $\pm 5\%$.

Веществами, используемыми при получении желатиновых капсул, являются желатин, вода и глицерин, которые применяют в соотношениях, зависящих от консистенции капсул (мягкие и твердые). При изготовлении желатиновых капсул используются также красящие, ароматизирующие вещества, стабилизаторы и пластификаторы.

Основным веществом, применяемым в производстве капсул, является желатин. Требования к медицинскому желатину, используемому при получении капсул, изложены в статье № 309 ГФХ.

Как известно, желатин является прекрасной средой для роста и размножения микроорганизмов. Для предотвращения этого в его состав вводят стабилизаторы и консервирующие средства: натрия метабисульфит (0,1%), бензойную кислоту и натрия бензоат (0,05 г 0,1%), SO_2 (0,15%) и другие вещества и смеси (например, смесь 4 частей метилпарабена и 2 части пропилпарабена).

Для обеспечения соответствующей эластичности желатиновых капсул в состав желатиновой массы вводят пластификаторы (например, сорбит).

Общий состав всех компонентов, входящих в желатиновую массу для приготовления капсул, может быть различным в зависимости от твердости, эластичности, прочности и других требуемых свойств капсульной оболочки (табл. 13).

Таблица 13

Состав желатиновой массы для получения капсул (в частях массы)

Вещество	Мягкие (эластичные) капсулы				Твердые капсулы			
	23	285	100	220	30	275	100	180
Желатин	45	135	75	90	10	75	—	110
Глицерин	32	580	155	480	60	550	150	380
Вода	—	—	15	—	—	—	15	—
Сахарный сироп	—	—	20	—	—	—	20	—
Раствор гуммиарабика	—	—	—	40	—	—	—	10
Сорбит	—	—	—	—	—	—	—	—

Иногда в массу для получения капсул добавляют ароматизирующие вещества (эфирные масла и этил-ванилин в количестве 0,1%), придающие капсулам приятный запах, особенно в тех случаях, когда они содержат медикаменты с неприятным запахом (например, метионин). Сахар в виде сахарного сиропа добавляют для улучшения вкуса капсул.

Для предотвращения растворения капсул в желудке в состав капсульной массы вводят ацетилфталилцеллюлозу (до 4%). Эта же цель может быть достигнута путем нанесения на поверхность капсулы кишечнорастворимого покрытия или дублированием капсулы в парах формальдегида. Чехословацкая фармакопея рекомендует погружать для этого желатиновые капсулы на 1 ч в 3% спиртовой раствор формальдегида.

Следует отметить, что второй из трех перечисленных способов получения кишечнорастворимых капсул является наиболее подходящим, так как гелодуративные (глүтоидные)¹ капсулы иногда вообще теряют способность растворяться и освобождают лекарственное вещество, а введение кишечнорастворимых композиций в состав желатина не всегда возможно из-за их плохого распределения в нем.

¹ Гелодуративные, или глүтоидные, капсулы (*capsulae geloduratae, s. glutoidales*) — желатиновые капсулы, обработанные спиртовым раствором формалина или парами формальдегида.

МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ЖЕЛАТИНОВЫХ КАПСУЛ

В настоящее время используются следующие методы получения желатиновых капсул:

1. Метод погружения. Применяется для получения как мягких капсул, так и капсул с крышечками. Основан на погружении металлических форм (оливы, штифты) в нагретый раствор желатиновой массы (о приготовлении массы см. ниже). Получение капсул этим методом может быть осуществлено как ручным, так и автоматическим способом.

2. Метод выливания. Наиболее примитивный способ получения капсул, чаще всего ручной. Заключается во вливании нагретой желатиновой массы в металлические формы, имеющие вид продолговатых глобул (иначе готовые капсулы трудно отделить от формы), с быстрым последующим выливанием массы из формы. Оставшаяся на внутренних стенках формы масса застывает, приобретает ее очертания и отделяется ручным способом. В настоящее время такой метод получения капсул используется лишь в лабораториях.

3. Капельный метод. Основан на явлении образования сферической желатиновой капли, заполненной раствором (или суспензией) лекарственного вещества, при одновременном капельном дозировании раствора лекарственного вещества и нагретой желатиновой массы в охлажденное вазелиновое масло. В результате образуется так называемая бесшовная шарообразная желатиновая капсула с эластичной оболочкой. Указанный способ позволяет получать шарообразные, заполненные, полностью готовые к употреблению желатиновые капсулы размером от 500 до 2000 мкм, содержащие от 1 до 600 мг лекарственного вещества.

4. Метод прессования (штамповки) из тонких листов, заранее приготовленных из желатиновой массы. Подобный способ получения капсул был предложен Колтон в конце 1890 г. и далее развит Шерер. Он заключается в помещении желатинового листа на металлические плиты или валки, имеющие углубления в форме половины капсулы. При нагревании желатин выстилает эту форму, в полученное углубление подается твердое или жидкое лекарственное вещество, после чего другой нагретый желатиновый лист с помощью второй металлической плиты или валка закрывает капсулы, заштамповывая при этом их края.

НАПОЛНЕНИЕ КАПСУЛ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ

Два из приведенных выше метода получения желатиновых капсул предусматривают их одновременное наполнение лекарственными веществами — это капельный метод и метод прессования.

При получении капсул капельным методом наполнение, как уже было отмечено, производится только жидкими лекарственными веществами (растворы, суспензии и реже эмульсии). В таких шарообразных бесшовных капсулах выпускаются следующие лекарственные вещества: витамин F, поливитаминная суспензия в минеральном масле, нитроглицерин, масла для ингаляций, витамин K, витамины A и D, витамин E, рыбий жир, жир печени палтуса, средства против курения и кашля, а также различные косметические и парфюмерные средства, инсектицидные препараты и др.

Получение желатиновых капсул методом прессования также предусматривает их одновременное наполнение, причем если при помощи капельного метода получают капсулы только с жидким содержанием, то прессование позволяет получить капсулы и с твердыми лекарственными веществами (порошки, гранулы), а также с пастообразным и мазиобразным содержанием.

ОСНОВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К ЖЕЛАТИНОВЫМ КАПСУЛАМ С ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ

К наполненным лекарственными веществами желатиновым капсулам как готовой продукции фармацевтических предприятий, предназначенной для непосредственного приема больными, предъявляются следующие требования:

1) мягкие и твердые желатиновые капсулы должны быть герметичными, а твердые желатиновые капсулы с крышками хорошо и плотно закрытыми последними (независимо от того, приклеена крышечка или нет);

2) капсулы не должны быть хрупкими и ломкими при пересыпании и хранении «навалом» (при пересыпании твердых желатиновых капсул с крышечками последние не должны открываться);

3) капсулы с содержимым должны иметь стандартную массу;

4) отклонения в дозировке содержимого капсул не должны превышать допустимые пределы;

5) время распадаемости желатиновых капсул в зависимости от их типа не должно выходить за границы, указанные в фармакопее или других спецификациях;

6) скорость растворения лекарственных веществ, содержащихся в капсулах, должна обеспечивать полную физиологическую доступность капсул как лекарственной формы.

Определение однородности дозировки. ГФХ регламентирует массу только содержимого капсулы, причем отклонения, как уже отмечалось, не должны превышать $\pm 10\%$ при массе до 0,1 г и $\pm 5\%$ при массе более 0,1 г.

Определение времени распадаемости. Желатиновая капсула, если она не является кишечнорастворимой, легко разрушается в жидкой среде (особенно в кислой) в результате быстро сменяющих друг друга процессов смачивания, набухания и растворения желатиновой оболочки.

ГФХ регламентирует распадаемость желатиновых капсул так же, как таблеток.

Если желатиновые капсулы являются кишечнорастворимыми, то с целью определения их распадаемости применяют методы, используемые для определения распадаемости кишечнорастворимых таблеток.

Определение скорости растворения твердых лекарственных веществ, содержащихся в капсулах, производится теми же методами, что и определение скорости растворения таблеток.

Упаковка и хранение капсул

Желатиновые капсулы обычно упаковывают в широкогорлую стеклянную тару (склянки, банки различного размера, трубочки, пробирки и т. д.), предназначенные для непосредственного отпуска. Стеклянная тара удобна тем, что в ней капсулы почти не подвергаются значительным механическим воздействиям. Часто применяются также упаковки из полимерных металлов, причем их объем и форма могут быть разнообразными (круглые, многоугольные и овальные коробочки, стаканчики со снимающимися и навинчивающимися крышками и т. д.). Иногда используются небольшие металлические контейнеры. Количество капсул в одной упаковке колеблется от 10 до 100 шт. в зависимости от размера. Для упаковки капсул сравнительно недавно стали также применять упаковку типа «сервак».

Из всех факторов, воздействующих на желатиновые капсулы, находящиеся в упаковке, следует упомянуть влияние влажности воздуха и температуры. Для лучшей сохранности желатиновых капсул с лекарственными веществами, включая сохранение всех свойств желатиновой оболочки, желательно, чтобы температура хранения капсул не выходила за границы 16—22°C.

Глава XXIII

МИКРОКАПСУЛИРОВАНИЕ

Микрокапсулирование с точки зрения фармацевтической технологии — это процесс заключения в оболочку микроскопических твердых, жидких или газообразных частиц лекарственных веществ.

Основными целями микрокапсулирования являются: 1) разделение реагирующих между собой лекарственных веществ; 2) уменьшение летучести лекарственных веществ; 3) маскировка запаха и вкуса; 4) предохранение лекарственных веществ от воздействия окружающей среды; 5) уменьшение раздражающего действия; 6) пролонгирование действия; 7) «превращение» газов и жидкостей в псевдотвердое состояние. Эти цели достигаются наличием оболочки микрокапсул, которой в зависимости от назначения микрокапсул можно придать разнообразные свойства.

Методы получения микрокапсул разделяются на три группы: физические, физико-химические и химические.

ФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

К ним относятся методы механического нанесения оболочки на твердые или жидкие частицы лекарственного вещества.

Твердые частицы лекарственного вещества (в дальнейшем содержимое микрокапсул будет обозначаться термином «ядро») покрывают оболочкой различными способами. При нанесении покрытий в псевдооживленном слое применяют установку, аналогичную той, которая используется для нанесения покрытий на таблетки. Вместо таблеток в установку загружают лекарственное вещество в виде микрористаллического порошка или гранул.

Микрокапсулы часто производят также методом дражирования. Для этого лекарственное вещество загружают во вращающийся дражировальный котел и через форсунку, установленную у отверстия котла, разбрызгивают на перемещающийся материал, покрывающий раствор. Микрокапсулы с твердым ядром и пленочной оболочкой, полученные указанными выше методами, часто называют микродраже. Их размер, как правило, превышает 100 мкм.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Эти методы микрокапсулирования приобретают все большее значение в связи со сравнительной простотой применяемого оборудования, высокой производительностью, а главное, возможностью получения ядра в виде газа, жидкого или твердого тела, причем жидкое ядро может представлять собой истинный раствор, коллоидный раствор или суспензию. Это стало возможным в результате использования для микрокапсулирования явления коацервации.

Способ получения микрокапсул методом коацервации заключается в следующем. Сначала в дисперсионной среде (раствор полимера) путем диспергирования получают ядра будущих микрокапсул. Непрерывной фазой при этом является, как пра-

вило, водный раствор полимера (желатин, карбоксиметилцеллюлозы, поливинилового спирта и т. д.), однако в ряде случаев это может быть неводный раствор. После создания условий, при которых уменьшается растворимость полимера, из раствора выделяются коацерватные капли, которые осаждаются вокруг ядра, образуя начальный жидкий слой, или так называемую эмбриональную оболочку. Далее происходит постепенное затвердевание оболочки, достигаемое с помощью различных физико-химических приемов, вызывающих явление десольватации коацерватной оболочки. Твердые оболочки позволяют отделить микрокапсулы от дисперсионной среды коацервата и предотвращают проникновение вещества ядра в окружающую среду при хранении микрокапсул.

К физико-химическим способам получения микрокапсул относится также способ диффузного обмена ядра, не содержащего лекарственного вещества, на ядро с лекарственным веществом через оболочку готовой микрокапсулы. Этим способом готовят желатиновые микрокапсулы, не содержащие действующих веществ, с использованием методики коацервации. Затем «пустые» микрокапсулы помещают в воду для набухания, после чего переносят в жидкость температуры 25 °С и диэлектрической постоянной не выше 20, в которой должно легко растворяться подвергнутое микрокапсулированию лекарственное вещество. Жидкость, находящаяся в микрокапсуле, обменивается на раствор лекарственного вещества.

ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Производство микрокапсул химическими методами основано на реакциях полимеризации и поликонденсации на границе раздела фаз вода — масло.

В результате так называемой межфазной полимеризации мономеров на границе дисперсионной среды (чаще всего водной) и дисперсной фазы (масла) возникает твердая оболочка полимера, образующая шарообразную микрокапсулу, ядром которой могут быть растительные, животные, минеральные и синтетические масла.

В таких маслах растворяют или диспергируют лекарственные вещества. В этих же маслах растворяется ряд мономеров; образующиеся же из них полимеры в указанных маслах совершенно нерастворимы.

Микрокапсулы, полученные физико-химическими и химическими методами, после отделения от «маточников» и промывания подвергают сушке.

Микрокапсулы размером до 70 мкм высушивают обычно в распылительной сушилке, размером 70—150 мкм — на ленточных сушилках или сублимацией, более 150 мкм — в псевдоожиженном слое.

Применение микрокапсул

В настоящее время в виде микрокапсул выпускается ряд лекарственных веществ: витамины, антибиотики, противовоспалительные, мочегонные, сердечно-сосудистые, антиастматические, противотуберкулезные, отхаркивающие, спазмолитические и т. д. Ассортимент микрокапсулированных препаратов постоянно расширяется.

Микрокапсулы используются в виде спансул, медул, суспензий, таблеток типа «лонтаб»¹, брикетов, а также в ректальных капсулах. Имеются сведения об их внутрибрюшинном и внутривенном введении подопытным животным.

Глава XXIV

РЕКТАЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВА

Эта группа лекарств наименее известна в отечественной практике, хотя возможности, которые открывает их широкое применение, трудно переоценить.

Как известно, в прямой кишке хорошо всасываются препараты практически всех фармакологических групп. Удобство, простота ректального способа назначения лекарств, поступление большей части препарата непосредственно в большой круг кровообращения, отсутствие инактивирующего действия пищеварительных соков в прямой кишке делают этот способ в настоящее время реальным конкурентом инъекций.

Наиболее распространенными ректальными лекарственными формами заводского производства в настоящее время являются суппозитории, ректальные баллоны, ректальные капсулы, ректальные мази, ректальные тампоны, клизмы.

СУППОЗИТОРИИ

Суппозитории готовят в условиях фармацевтических предприятий методами прессования, выливания и таблетирования из гранулированного порошка. Последним методом получают так называемые таблетированные суппозитории (суппозитории-таблетки) с весьма твердой поверхностью, способные легко растворяться или разрушаться в присутствии влаги. Их качество проверяют теми же тестами, что и таблеток.

Различают суппозитории общего и местного действия. Суппозитории общего действия рассчитаны на быстрое всасывание действующих ингредиентов в кровь. Эта самая большая

¹ Подробнее об этих лекарственных формах см. раздел «Лекарственные формы пролонгированного действия».

и все увеличивающаяся группа суппозиториев. Суппозитории местного (точнее, преимущественно местного) действия применяют главным образом в следующих случаях: для облегчения дефекации, с целью местного воздействия препарата на тот или иной воспалительный процесс в прямой кишке и для снятия болей.

Для опорожнения кишечника используют два вида суппозиториев: вызывающие местное раздражение слизистой оболочки прямой кишки (мыльноглицериновые суппозитории, полые суппозитории с глицерином, суппозитории с хинина гидрохлоридом, суппозитории с бисакодилем и другими веществами) и так называемые пшпучие суппозитории, которые в присутствии влаги выделяют углекислый газ, рефлекторно вызывающий резкое усиление двигательной активности кишечника. Такие суппозитории содержат смеси высушенных кислот, кислых солей и обычно карбонатов щелочных и щелочноземельных металлов. К этой группе суппозиториев примыкают суппозитории, состоящие из быстро набухающих волокнистых материалов.

Для воздействия на локально протекающий процесс в прямой кишке (проктиты, язвенные колиты и т. д.) используют суппозитории, содержащие различные стероидные гормоны, антибиотики (в этом случае имеет место всасывание препаратов; однако цель их назначения — подавление местной воспалительной реакции).

Для снятия болей применяют суппозитории с анестетиками и спазмолитиками.

Как и всякая лекарственная форма, суппозитории состоят из действующих веществ и вспомогательных (носители, основы). Наблюдения показывают зависимость резорбции лекарственных веществ в прямой кишке от характера суппозиторной основы. Например, калмопирин хорошо всасывается из основы масло какао + эмульгин, значительно хуже — из сплава масла какао со стеарином и воском и еще слабее — из полиэтиленоксидов. Производные никотиновой кислоты хорошо всасываются из желатино-глицериновых основ, несколько медленнее — из масла какао, слабо и непостоянно — из полиэтиленоксидов. Натриевая соль бензилпенициллина лучше всасывается из масла какао и основы имхаузен, плохо — из полиэтиленоксидов и желатино-глицериновых основ. Натрия пентобарбитал лучше всасывается из частично гидрированного хлопкового масла в смеси с эмульгаторами, чем из масла какао.

Ряд авторов отмечают, что скорость всасывания ацетилсалициловой кислоты и некоторых других веществ из полиэтиленоксидов превосходит скорость всасывания их из жировых основ.

Можно сделать вывод о необходимости подбора для каждой группы лекарственных веществ наиболее рациональной основы.

В процессе технической эволюции суппозиториев и усложнения клинического содержания их применения появились и прочно вошли в современную практику новые виды этой древней лекарственной формы: полые суппозитории и двусоставные (двухслойные) суппозитории.

В виде ректальных суппозиториев назначают различные лекарственные вещества с разнообразными фармакологическими и физико-химическими свойствами, но чаще других — спазмолитики, сердечные гликозиды, мочегонные, антипиретики, анальгетики, алкалоиды, барбитураты, антибиотики, гормоны, витамины.

Наиболее широко ректальные суппозитории применяют в Западной Европе. Так, во Франции в 1966 г. было выпущено более 600 лекарственных веществ в виде ректальных суппозиториев.

Особенно быстро растет число детских суппозиториев.

В последние годы среди различных способов и средств регулирования стула и лечения запоров большое внимание уделяют ректальным суппозиториям в связи с тем, что применение обычных лекарственных слабительных средств (особенно солевых) и клизм во многих случаях затруднительно или даже нежелательно. Противопоказаниями являются инфаркт миокарда, кровоизлияние в мозг, печеночная и почечная колики, сопровождающиеся запором, и другие заболевания, а также явления раздражения кишечника и ослабление его мышечного аппарата.

РЕКТАЛЬНЫЕ БАЛЛОНЫ

Баллоны — одна из весьма распространенных ректальных лекарственных форм заводского производства. В 50-х годах их использовали почти исключительно в качестве очистительных клизм. Первые ректальные баллоны представляли собой обычно небольшой (до 125 мл) пластмассовый сосуд, оканчивающийся клистирной трубкой, наконечником и предохранительным колпачком. Внутри сосуда помещали раствор специальных слабительных средств, который при легком надавливании на стенки вытекал через наконечник. Чаще всего использовали смесь 10% раствора натрия фосфата однозамещенного и 8% раствора натрия фосфата двузамещенного. Иногда в такие сосуды помещали растительные масла, чаще арахисное. Некоторые фирмы выпускали подобные ректальные баллоны, содержащие порошки послабляюще действующих препаратов, которые пациент растворял перед применением.

В конце 50-х годов были предложены миниатюрные ректальные баллоны (микробаллончики, микрососудики, микротюбики), содержащие всего несколько миллилитров активных веществ, предназначенных также для опорожнения кишечника. Например, вместо обычных глицериновых суппозиториев

рекомендовались микробаллончики вместимостью 3 мл, наполненные смесью калия стеарата и глицерина. Весьма эффективным слабительным действием характеризуется также следующая композиция, используемая до сих пор в микробаллончиках: натрия цитрата 90 мг, натрия лаурилсульфата 9 мг, сорбита 625 мг, сорбиновой кислоты 1 мг, глицерина 125 мг, воды до 1 мл.

В современной практике наибольшей популярностью пользуется особый вид микробаллончиков — ректиоли.

Ректиоли — это эластичные пластмассовые сосуды (баллончики), чаще всего изготавливаемые из полиэтилена, вместимостью в 3—5 мл, оканчивающиеся короткой клистирной трубкой с пробкой и защитным колпачком. После снятия колпачка и пробки клистирную трубку вводят в анальное отверстие. При легком нажиме на стенки ректиоля содержимое выдавливается в прямую кишку.

Особенно эффективно назначать в ректиолях слабительные средства типа бисакодила. В качестве дисперсионной среды в ректиолях применяют воду, полиэтиленоксиды, жирные масла.

В настоящее время в виде ректиолей все чаще назначают лекарственные вещества общего резорбтивного действия, в частности барбитураты, сульфаниламиды, сердечные гликозиды.

РЕКТАЛЬНЫЕ КАПСУЛЫ

Отсутствие суппозиторных основ, удовлетворяющих всем требованиям клиники и производства, широкое применение ректальных суппозиториях, естественно, привели исследователей к необходимости разработки ректальной лекарственной формы, которая бы обладала преимуществами суппозиториях, но свойства которой в меньшей степени определялись бы природой основы. Такой формой явились ректальные капсулы, представляющие собой заданных размеров емкости, наполненные лекарственными веществами в виде порошка, раствора, эмульсии, мази и т. д.

Промышленное производство ректальных капсул следует расценивать как серьезное достижение фармации. Прообразом нынешних ректальных капсул являются полые суппозитории, довольно широко распространенные еще в 30-х годах, и суппозитории с оболочками. Впервые они были применены в 1937 г. Элсуортом и Любером.

В настоящее время наибольшее распространение получили желатиновые ректальные капсулы. Обычно оболочка желатиновых ректальных капсул состоит из смеси 64—70% желатина и 30—36% глицерина. Длина капсулы 2,5 см, наибольший диаметр 1 см. В капсуле содержится полужидкая маслянистая суспензия лекарственного вещества или раствор лекарственного вещества с добавлением того или иного эмульгатора. Иногда

да лекарственное вещество вводят в виде порошка. Под влиянием влаги прямой кишки желатиновая оболочка набухает, и в таком состоянии даже слабого давления стенок прямой кишки достаточно для ее разрыва. Как правило, капсулы растворяются *in vitro* в течение 15 мин, *in vivo* — в течение 30 мин. Сухие ректальные капсулы не меняют консистенции при хранении их при температуре 40—45°C. Вопрос о скорости всасывания лекарственных веществ из желатиновых ректальных капсул не вполне решен.

По данным одних авторов, резорбция лекарственных веществ из желатиновых ректальных капсул выше, чем из суппозиториях. Другие исследователи не только не подтверждают этих сообщений, но указывают, что скорость и полнота всасывания лекарственных веществ из суппозиториях и ректальных капсул на основе масла какао значительно превосходят резорбцию этих ингредиентов из желатиновых ректальных капсул.

Всасывание некоторых лекарственных веществ из суппозиториях и желатиновых ректальных капсул протекает с одинаковой интенсивностью. Введение в медицинскую практику ректальных капсул необычайно расширило и географическую область применения ректальных лекарственных форм, создав предпосылки для производства, транспортировки и хранения их в странах с влажным жарким климатом.

РЕКТАЛЬНЫЕ МАЗИ

Как и суппозитории, ректальные мази известны с древних времен. В настоящее время их используют в основном с целью воздействия на локальный процесс в прямой кишке или анальном отверстии (ректальные мази с гормонами, антибиотиками, антисептиками, фунгицидами и другими веществами), для облегчения дефекации (особенно у детей) и реже для резорбтивного действия. Ректальные мази обычно выпускают в тубах с наконечниками.

Н. С. Дубинин применил ректальные мази, содержащие анальгезирующие и дезинфицирующие вещества, а также синтомицин, в специальных ректальных капсулах из пластмассы. После заполнения такой капсулы мазью на основе, представляющей собой композиции «вазелин — вазелиновое масло — ланолин» или «рыбий жир — свиное сало», капсулу закрывают корковой или пластмассовой пробкой и заливают парафином с одной стороны и только парафином — с другого, узкого, конца. При применении узкий конец капсулы вводят в анальное отверстие прямой кишки и надавливанием на пробку капсулы освобождают ее от мази.

Введение лекарственных веществ с целью общего воздействия на организм в виде ректальных мазей открывает большие возможности в фармации и клинике. При наличии прос-

тых приспособлений, например типа шприца, дозированных пластмассовых капсул и т. д., а также обычных мазевых основ можно эффективно использовать преимущества ректального пути назначения лекарств в любых больничных условиях. В связи с использованием ректальных мазей для введения лекарств общего действия уместно отметить, что значительная часть питательных смесей для ректального введения, апробированных временем, имеет кашицеобразную, мазевую консистенцию и характеризуется высокой всасываемостью и усвояемостью добавленных в них веществ минеральной и органической природы.

РЕКТАЛЬНЫЕ ТАМПОНЫ

Ректальные тампоны обычно предназначаются для местного действия и состоят из пластического, волокнистого материала, полосок материи, например шелка, пропитанных лекарственным веществом или его растворами. Для удобства введения ректальные тампоны, как правило, покрывают жиром. В качестве пластического, волокнистого материала используют различные продукты, например коллаген, пропитанный лекарством, и т. д.

До введения в медицинский обиход масла какао большинство суппозиторий, сформированных из нитей шерстяных, шелковых и льняных тканей, пропитанных лекарственными мазями, бальзамами, медом, настоями лекарственных растений, т. е. по форме представляющих собой в сущности ректальные тампоны, применялись и для общего действия.

В настоящее время ректальные тампоны используют в проктологии для снятия болей и воспаления слизистой оболочки прямой кишки, облегчения оттока экссудата, длительной фиксации лекарственного вещества в определенной области прямой кишки.

Интересный вид ректального тампона — анальный суппозиторий — применяется в английских проктологических клиниках. По форме он напоминает шахматную пешку (закругление на вершине и значительное расширение у основания). Расстояние между закругленной и расширенной частями тампона составляет 3 см. Тампон формируют из основы с растворенным в ней анестетиком. В середине тампона помещают шелковую полоску, которую крепят на теле больного после введения тампона. Тампон вводят так, что его расширенная часть остается снаружи, не давая ему продвинуться глубже, а закругленный конец, обеспечивая введение тампона в прямую кишку без помощи пальцев, одновременно мешает выскальзыванию тампона наружу. В настоящее время отмечается возросший интерес к этой ректальной лекарственной форме.

КЛИЗМЫ

Клизмы как лекарственная форма существовали еще на заре человеческой цивилизации. В Древнем Египте, как свидетельствует Геродот, один раз в месяц каждый житель применял очистительные клизмы. Так же часто клизмы использовались в Древней Индии. Широко практиковали их и Гиппократ, рекомендуя для этой цели в качестве емкости вываренный мочевой пузырь свиней. Цельсий отдавал клизмам предпочтение перед другими слабительными. Плутарх упоминает о применении клизм из растительных масел. Гален различал клизмы смягчительные, лечебные, острые. Орибазий прописывал питательные клизмы при резком истощении.

Техника применения клизм и изготовление данной лекарственной формы в те далекие времена были крайне примитивны. Обычно использовали подручный материал: рог жвачных животных, скорлупу крупных продолговатых плодов, высушенные тыквы удлиненной формы и т. д. Лечебные жидкости, содержащие отвар и настой трав, зерен злаков, органов животных, а также некоторых солей и т. д., наливали в указанные емкости. Жидкость в прямую кишку вводили непосредственно из емкости через ее узкий продырявленный конец или (используя полые трубки типа ствола тростника и других растений, соединенные с емкостью) путем надавливания на емкость с жидкостью. Обычно было и вдвигание ртом жидкости с другого конца сосуда, суженная часть которого была введена в анальное отверстие.

В наше время показания к применению клизм значительно расширились как при местных, так и при общих заболеваниях.

Различают клизмы очистительные, промывательные, субкавальные, питательные, лекарственные. Хотя лекарственные вещества могут быть введены в каждом из этих видов клизм, мы остановимся лишь на лекарственных клизмах.

В качестве растворителя в лекарственных клизмах обычно используют дистиллированную воду, изотонический раствор натрия хлорида, раствор Рингера — Локка, минеральные воды, слизи, пропиленгликоль, поливинилпирролидон, молоко, дефибринированную донорскую кровь, утильную кровь и т. д. Объем жидкости на одно введение может быть самым разнообразным — от 10 до 150 мл (при капельных введениях 1 л и более), хотя некоторые авторы не рекомендуют вводить однократно более 30—50 мл раствора лекарств. Перед применением лекарственную жидкость обычно подогревают до температуры тела.

При назначении лекарств в виде клизм действующие вещества быстро всасываются и уже через несколько минут обнаруживаются химическими методами в моче и в секретах желудка. Отмечено, что скорость всасывания из данной лекарственной формы повышается с увеличением концентрации действующего вещества и замедляется при некоторых заболеваниях организма: хронических парапроктитах, перитоните, эхинококкозе печени.

Аппаратом для введения растворов в прямую кишку могут служить обыкновенная кружка Эсмарха с наконечником (луч-

ше из пластмассы), различные грушевидные резиновые баллоны и обычные шприцы с резиновыми катетерами. Раствор готовят непосредственно перед применением (например, на 1 стакан воды 3—4 столовые ложки настоя травы адониса весеннего 6—200 мл, 0,4—0,8 г диуретина, 5—15 капель настойки строфанта; после процеживания раствор готов) или заранее. В последнем случае используют заготовки, например смесь 50 частей ретроплацентарной крови, 50 частей 2% раствора кальция хлорида и 5% раствора глюкозы. В эти растворы в случае необходимости путем прокола питающей трубки прибора Эсмарха добавляют различные лекарственные вещества — алкалоиды, антибиотики, гормоны. Особенно эффективно назначение в виде клизм препаратов наперстянки, строфанта, чернопорки и мочегонных средств при декомпенсированных пороках сердца, эмфиземе легких, циррозах печени, сопровождающихся отеками. У больных, у которых пероральное введение указанных препаратов безрезультатно, через 2—3 сут применения их в виде клизм диурез возрастает в несколько раз (до 4 л), быстро исчезают одышка и отеки, пульс становится реже и лучшего наполнения. Больные быстро выходят из тяжелого состояния. Высокоэффективны лекарственные клизмы при ранних токсикозах беременности, маточных кровотечениях, обезболивании родов и т. д. Заслуживают внимания так называемые гемоклизмы, т. е. клизмы из цельной или дефибрированной крови.

Многочисленные экспериментальные данные подтверждают усвоение различных питательных веществ, введенных в виде клизм в различных прописи. Несмотря на очевидность высокой эффективности назначения лекарств в виде клизм в различных областях медицинской практики (акушерство и гинекология, педиатрия, возможность контролируемого ректального наркоза и т. д.), существенными недостатками данной лекарственной формы являются ее применение главным образом в больничных условиях (необходимость определенной аппаратуры, подготовительного момента перед применением, наличие обученного персонала) и экспериментальный характер ее рецептуры.

Глава XXV

ЛЕКАРСТВА В АМПУЛАХ

Лекарства в ампулах представляют собой стерильные растворы, эмульсии, суспензии и сухие (лиофилизированные) препараты, предназначенные для инъекционного введения и отпускаемые в специальных герметически закрытых (запаянных) сосудах-ампулах (или флаконах).

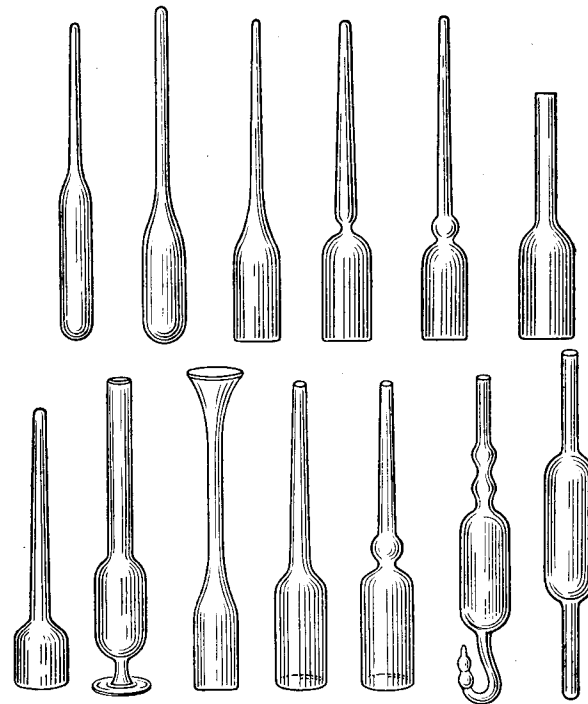


Рис. 45. Ампулы разных форм.

Впервые ампулу как вместилище для стерильного раствора лекарственного вещества предложил петербургский фармацевт проф. А. В. Пель в 1885 г. Эта форма отпуска инъекционных лекарств, обеспечивающая их стерильность в течение срока хранения (до вскрытия), оказалась очень удобной и дошла до настоящего времени, совершенствуясь год от года в технологическом отношении (рис. 45).

В настоящее время производство инъекционных лекарств в ампулах сосредоточено на крупных химико-фармацевтических заводах, фармацевтических фабриках и производствах. Ежегодный выпуск ампул в нашей стране в 1973 г. превысил 3 млрд. шт.

Общие принципы изготовления лекарств в ампулах, как и уже рассмотренных инъекционных растворов аптечной заготовки, изложены в общей статье № 286 ГФК. Кроме того, требования к ряду растворов лекарственных веществ для инъекций содержатся в частной статье № 71 Фармакопей на эти растворы.

Технологический процесс производства лекарств в ампулах, осуществляемый в ампульных цехах химико-фармацевтических предприятий, складывается из следующих основных стадий: 1) подготовительной, 2) приготовления инъекционного раствора, 3) ампулирования, 4) запайки ампул, 5) стерилизации, 6) контроля, 7) маркировки и упаковки.

Подготовительная стадия. Эта стадия производства лекарств в ампулах включает получение растворителя для приготовления инъекционного раствора, а также выделку ампул и подготовку их к наполнению.

Получение растворителя. В качестве растворителя для инъекционного раствора применяются вода и различные неводные жидкости: масла, полусинтетические и синтетические растворители. Получение воды для инъекций на фармацевтических предприятиях осуществляется при помощи высокопроизводительных дистилляторов, обеспечивающих соответствующее качество воды, включая ее апирогенность.

Как отмечалось выше, вода для инъекций должна отвечать требованиям, предъявляемым к дистиллированной воде (ГФХ, статья № 73), и, кроме того, выдерживать испытание на отсутствие пирогенных веществ и применяться свежеприготовленной (ГФХ, статья № 74).

Дистилляторы, используемые с целью производства воды для инъекций в заводских условиях, устроены таким образом, что обеспечивается полное отделение образующегося в испарительной камере пара от уносимых им в конденсатор капель воды, являющихся переносчиком пирогенных веществ в дистиллят.

В заводских условиях имеются колонные трехступенчатые аппараты и термокомпрессионные дистилляторы. Их особенностью по сравнению с малогабаритными аптечными дистилляторами являются более высокое качество воды и значительно большая производительность.

Наряду с дистилляцией получение воды для инъекций может осуществляться также с помощью деминерализации, ионообмена (деионизации) и электроосмоса при условии, что полученная вода будет свободна от пирогенных веществ.

Вода для инъекций применяется в качестве растворителя для большинства лекарственных веществ, отпускаемых в ампулах.

Лекарственные вещества, нерастворимые в воде, растворяют в неводных растворителях, которые также применяют для получения инъекционных растворов лекарственных веществ, нестойких в водных растворах. В качестве неводных растворителей, помимо персикового, миндального и арахисо-

го масел, используют пропиленгликоль, глицерин (до 30%), полиоксиэтиленгликоль, этилолеат, изопропилмиристат, бензилбензоат.

С точки зрения обеспечения должного терапевтического эффекта важным свойством неводных растворителей для инъекций является их растворимость в воде или смешиваемость с ней. От этого зависят скорость абсорбции лекарственного вещества и местная переносимость.

В случаях, когда лекарственное вещество вводится в организм в виде раствора в неводном растворителе, не смешивающемся с водой (например, в растительных маслах), оно достаточно долго остается в этом растворе, который медленно диффундирует в ткани вокруг места инъекции. Такой инъекционный раствор проявляет свое терапевтическое действие медленно и только после того, как будет полностью резорбирован организмом.

Наоборот, введение лекарственного вещества в смешивающемся с водой растворителе (например, в полиэтиленгликоле) позволяет избежать ряда осложнений, имеющих место при введении масляных и им подобных растворов (боль, жжение, инфильтраты и т. д.), а также увеличить эффективность их действия в ряде случаев с уменьшением токсичности.

Выделка ампул. Изготовление ампул осуществляется в специальном отделении ампульного цеха, оборудованном соответствующими автоматами и полуавтоматами. Изготавливают ампулы из длинных стеклянных трубок — дрота, который поступает на фармацевтические предприятия со стекольных заводов.

Трубки дрота должны быть однородными, без пузырьков воздуха и иных включений, правильной формы в разрезе (круг, а не эллипс) и обязательно одинакового диаметра по всей длине. Для ампул одной партии (серии) необходимо применять трубки одного диаметра и с одинаковой толщиной стенок, чтобы все ампулы имели одинаковый объем. Для этой цели дрот калибруют, т. е. сортируют по диаметру. Раньше эта трудоемкая и малогиgienичная операция проводилась в специальном отделении ампульных цехов и являлась источником большого количества стеклянной пыли на дроте и в помещении цеха. В настоящее время калибровка дрота осуществляется непосредственно на стекольных заводах, где он производится.

Ампульное стекло не должно изменять свойств инъекционных растворов, т. е. быть химически устойчивым. Оно не должно разрушаться или растрескиваться под влиянием резких температурных колебаний (например, во время стерилизации), т. е. быть термически устойчивым. Кроме того, оно должно быть прозрачным и легкоплавким.

В настоящее время в СССР для изготовления ампул используются нейтральное стекло 1-го класса (НС-3 и НС-4), 2-го класса (НС-2) и слабощелочное стекло — ампульное безборное (АВ-1), отличающиеся по составу и по тому изменению рН, которое они вызывают в растворе, помещенном в ампулы из этих стекол.

В соответствии с этим химическую стойкость ампульного стекла проверяют в производственных условиях по изменению рН воды, помещенной в ампулы (которые затем запаиваются), после их автоклавирования при 120°C в течение 30 мин по отношению к рН исходной дистиллированной воды.

Термическую стойкость ампульного стекла проверяют по целостности ампул, заполненных водой, запаиваемых и подвергнутых стерилизации в тех же условиях, что и при определении химической стойкости.

Ампулы считаются термически устойчивыми в случае, если не менее 97% взятой пробы остаются целыми (неразбитыми).

Для выделки ампул всех размеров и форм на химико-фармацевтических заводах нашей страны используются карусельные полуавтоматы: отечественного производства — высокопроизводительный 16-шпиндельный полуавтомат ИО-7 и импортные «Амбег» (ФРГ) и «Матвер» (Франция).

Подготовка ампул к наполнению. Изготовленные на ампульных автоматах и полуавтоматах ампулы должны быть подвергнуты специальной очистке, прежде чем их можно будет наполнять инъекционным раствором.

Процесс подготовки ампул к наполнению включает обрезку капилляров, мойку и сушку ампул. Поскольку на машинах, изготавливающих ампулы, после их выделки осуществляется немедленная запайка с целью герметизации и предотвращения дальнейшего загрязнения поверхности ампул в период их хранения в цехе до момента заполнения раствором, перед мытьем и сушкой ампулы необходимо открыть, т. е. обрезать их капилляры.

После обрезки ампулы с открытыми капиллярами поступают на мойку, которая производится двумя способами — шприцевым и вакуумным. На химико-фармацевтических предприятиях нашей страны распространен метод вакуумной мойки, при котором применяются высокопроизводительные полуавтоматы с автоматическим регулированием режима мойки (рис. 46).

Перед мойкой ампулы набирают в специальные кассеты: крупномки — ручную, мелкомки (емкостью до 5 мл) — на полуавтомате Резепина производительностью до 20 тыс. ампул в час. Набор ампул в кассеты необходим для их ориентации в строго вертикальном положении отрезанным

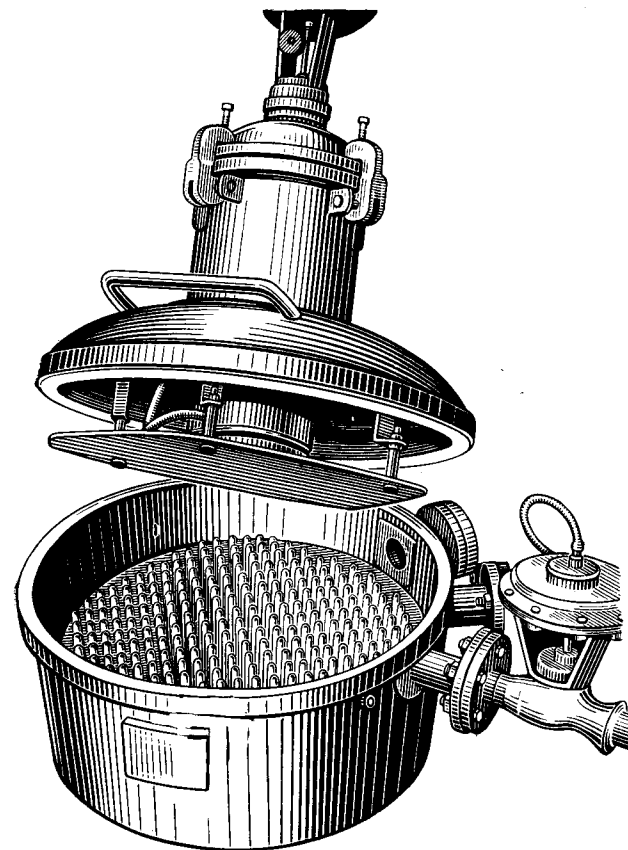


Рис. 46. Полуавтомат для мойки ампул.

капилляром вниз, без которого вакуумная мойка ампул невозможна.

Работа представленного на рис. 47 полуавтомата, предложенного М. А. Селецким, заключается в попеременном создании разрежения (вакуума) и его резкого снятия мгновенным автоматическим открыванием клапана, в результате чего ампула несколько раз заполняется вихревыми потоками промывающей воды, удаляющей с внутренней поверхности загрязняющие ее частицы.

Часто мойку ампул сочетают с одновременной ультразвуковой обработкой, что значительно улучшает качество очистки ампул от механических загрязнений.

Разновидностью вакуумной мойки является пароконденсационный способ мойки, предложенный проф.

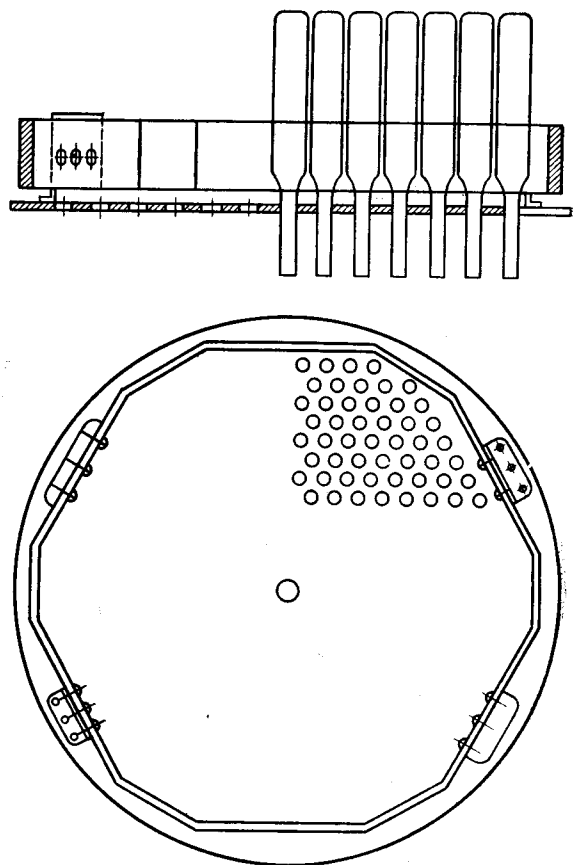


Рис. 47. Кассета для ампул.

Ф. А. Коневым (ХНИХФИ). Сущность способа заключается в том, что ампулы сначала заполняют водяным паром, а затем опускают капиллярами в воду. При этом пар в ампуле охлаждается и конденсируется, в результате чего в ней создается разрежение и ампула заполняется моющей водой. Затем выступающие из воды доньшки ампул нагревают, находящаяся в них вода закипает, превращаясь в пар, который вытесняет из ампул не успевшую превратиться в пар воду, после чего цикл повторяют. Циркулирующая при такой обработке в ампуле вода вымывает загрязнения с ее стенок.

Промытые ампулы после проверки их чистоты высушивают в сушильных шкафах горячим воздухом при температуре 120—130°C в течение 15—20 мин. При необходимости стерилизации (в случае ампулирования в асептических условиях)

температуру в шкафах повышают до 160—170°C и увеличивают время сушки до 1 ч. Сушильные шкафы устанавливают в стене между отделениями мойки и наполнения ампул. Загружают их из отделения мойки. После сушки и стерилизации ампулы охлаждают в тех же шкафах стерильным или профильтрованным воздухом и разгружают в отделении наполнения.

Приготовление инъекционного раствора. Общие принципы приготовления инъекционных растворов были изложены выше (глава XII, часть вторая). Заводское изготовление таких растворов отличается от аптечного объемом и значительно более высоким качеством — чистотой, стерильностью, стабильностью. Растворы готовят в специальном отделении ампульного цеха в асептических условиях. Подаваемый в отделение воздух предварительно фильтруют. Для растворения применяют эмалированные или фарфоровые крупнообъемные реакторы с мешалками и обогревом.

В заводских условиях приготовление раствора для инъекций иногда сочетается с его одновременной очисткой. Например, при получении инъекционного раствора глюкозы применяют активированный уголь для очистки препарата от продуктов карамелизации и пирогенных веществ, а при изготовлении раствора магния сульфата для инъекций используют магния окись для удаления соединений железа и марганца в случаях, когда отсутствует магния сульфат сорта «для инъекций».

Для удаления механических примесей растворы, предназначенные для ампулирования, фильтруют через пористые перегородки, которые подразделяются на сжимаемые, несжимаемые и зернистые. Сжимаемые пористые перегородки наиболее распространены. Их изготавливают из волокон (перхлорвинил, ацетилцеллюлоза и др.), ткани (марля, бязь, бельтинг, шелк, капрон, перлон и др.), бумаги. Несжимаемыми называются металлические, керамические, стеклянные и другие пористые перегородки. Их выпускают в виде свеч, пластин, патронов, дисков, изготавливаемых спеканием соответствующего порошка при высокой температуре. Зернистые перегородки (активированный уголь, кизельгур и др.) применяют при фильтрации в качестве вспомогательных материалов.

В заводских условиях с целью очистки растворов, предназначенных для ампулирования, наиболее часто используют фильтр ХНИХФИ. Он состоит из корпуса и сборной перфорированной трубы. Фильтрующим материалом служит марля. Полотно марли скручивают или собирают в ровницы, которую равномерно наматывают на сборную трубу фильтра так, чтобы толщина слоя равнялась 3—4 см, а плотность — 0,3 г/см². Ф. А. Конев предложил более эффективный фильтрующий слой, состоящий из двух слоев ткани ФПП-15 (фильтр Петрянова) и

слоя марли толщиной 1,5 см. Сборная перфорированная труба заменена патроном из металлокерамики с толщиной стенок 5 см.

При фильтровании небольших количеств инъекционных растворов применяют погружные вакуум-фильтры (фильтры-«грибки»). Для зарядки фильтра используют комбинированный фильтрующий слой: шелковое, капроновое полотно, бязь, бельтинг, фильтровальную бумагу и др.

Стерилизации достигают, пропуская растворы через ультрафильтры. В фармацевтической практике применяют различные типы ультрафильтров: фарфоровые (керамические) — Φ_5 , Φ_7 , Φ_{11} (диаметр пор 0,9—1,9 мкм), стеклянные — № 5 с порами диаметром 0,7—1,5 мкм, СФ — асбоцеллюлозные пластины с порами диаметром 0,9—1,3 мкм (используют как фильтрующий материал в фильтре Сальникова); ЕК, ЕКС, ЕКС₁, ЕКС₂ — асбоцеллюлозные пластины с порами диаметром 0,8—1,8 мкм (в фильтрах Зейтца), мембранные фильтры из эфиров целлюлозы (нитрат и ацетат) в виде пористых пластин толщиной 50—120 мкм с порами диаметром 0,002—1 мкм, угольные (депирогенизирующие) фильтры из специального сорта фильтровальной бумаги со слоем активизированного угля с порами диаметром меньше 0,7 мкм.

Ампулирование. Ампулы наполняют определенным объемом инъекционного раствора. Различают номинальный объем (указанный на этикетке) и фактический объем раствора для наполнения. В соответствии с указаниями ГФХ объем инъекционных растворов в ампулах должен быть больше, чем номинальный (табл. 14).

Таблица 14

Номинальные и фактические объемы наполнения ампул
(выдержка из ГФХ, статья № 286)

Объем номинальный, мл	Объем для наполнения, мл	
	невязкие жидкости	вязкие жидкости
1,0	1,1	1,15
2,0	2,15	2,25
5,0	5,3	5,5
10,0	10,5	10,7
20,0	20,6	20,9
50,0	51,0	51,5

Фактический объем наполнения ампул раствором должен превышать номинальный по той причине, что после выливания номинального объема раствора на стенках ампулы остается некоторое количество смачивающей их жидкости, которое уже не может быть удалено.

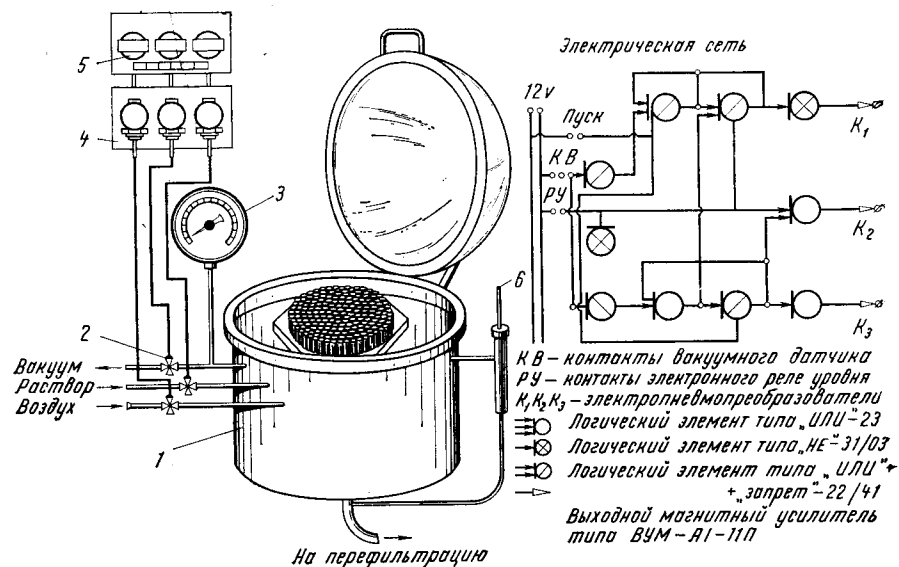


Рис. 48. Схема полуавтомата для наполнения ампул раствором.

1 — емкость с раствором; 2 — пневмомембранные клапаны; 3 — вакуумный датчик; 4, 5 — логические элементы; 6 — датчик уровня.

Наполнение ампул, как и их мойку, производят двумя способами — шприцевым и вакуумным.

При шприцевом наполнении дозирование раствора, поступающего в ампулу, осуществляется с помощью шприца; шприц автоматически опускается в ампулу через ее капилляр (который должен быть достаточно широким для беспрепятственного прохождения шприца). Точность такого способа наполнения ампул составляет $\pm 2\%$.

Заполнение ампул шприцевым методом получило распространение за рубежом, где с этой целью широко применяется автомат фирмы «Штрук» (ФРГ). На указанном автомате производят как наполнение, так и запайку ампул. На нем имеется также устройство для заполнения ампул в токе инертного газа. Ампулы подаются в автомат из бункера, причем их не надо предварительно набирать в кассеты. Преимуществом шприцевого способа наполнения является высокая точность и чистота капилляра ампулы после наполнения (в капилляре не остается инъекционного раствора, как при вакуумном способе).

Принцип вакуумного наполнения ампул тот же, что и при их мойке. Он заключается в создании внутри ампул определенной глубины вакуума, после снятия которого ампула, погруженная в инъекционный раствор, заполняется определенным объемом этого раствора.

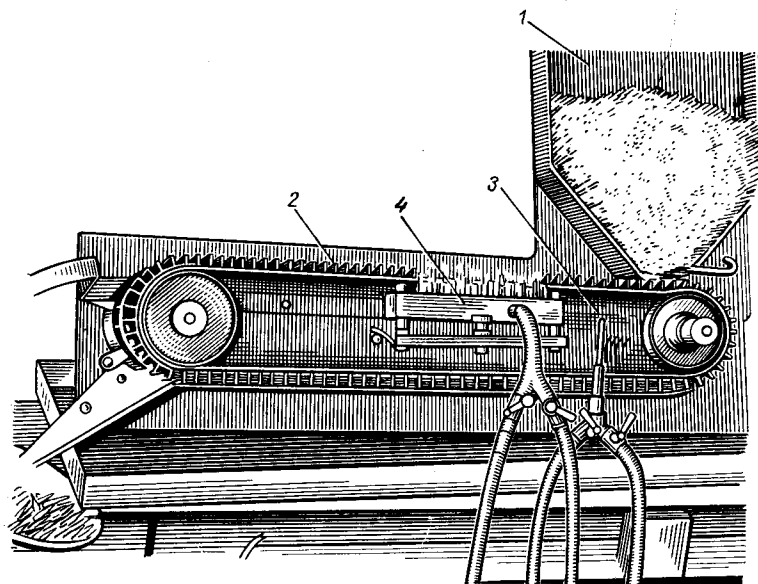


Рис. 49. Автомат Резепина для запайки ампул.

1 — бункер; 2 — основной транспортер; 3 — горелка предварительного подогрева; 4 — горелка для запайки.

В настоящее время широко применяется сконструированный на Московском химико-фармацевтическом заводе имени Н. А. Семашко (М. А. Селецкий и соавторы) и внедренный в 1971 г. полуавтомат для наполнения ампул вакуумным способом с их предварительным набором в кассеты (рис. 48). Схема автоматического управления наполнением, выполненная на транзисторных логических элементах, обеспечивает высокую надежность системы автоматики в условиях повышенной влажности и вибрации. Важным моментом в процессе вакуумного наполнения ампул является фильтрация поступающего в аппарат воздуха, с помощью которого снимают вакуум и заполняют ампулы. Такая фильтрация осуществляется с применением различных микропористых материалов, устанавливаемых под клапаном-прерывателем вакуума.

Запайка ампул. Для запайки ампул применяют полуавтоматы различных конструкций. На полуавтоматах ленточного типа основной частью является транспортер (рис. 49), который не только перемещает ампулы в полугоризонтальном положении, но и обеспечивает их вращение вокруг собственной оси, что улучшает качество запайки. В полуавтоматах роторного типа ампулы фиксируются в специальных гнездах в вертикальном положении, одновременно вращаясь вокруг своей оси, а запаянные горелки располагаются гори-

зонтально. Это более удобно, так как при вертикальном положении из ампул легче и быстрее удаляются продукты сгорания газа и тепло из зоны запайки. Производительность ленточных и роторных полуавтоматов 5 000—15 000 ампул в час в зависимости от размера ампул.

Непосредственно после запайки проверяют герметичность ампул, для чего последние помещают в вакуумный аппарат. После отсоса из него воздуха раствор из плохо запаянных ампул удаляется. Пустые ампулы отбраковывают и изымают из дальнейшей обработки.

Герметически запаянные ампулы поступают на последующую стадию ампульного производства — стадию стерилизации.

Стерилизация осуществляется в основном тепловым методом с использованием крупногабаритных автоклавов, характерных для заводского способа тепловой стерилизации.

Автоклав имеет две дверцы с разных концов, выходящие в отдельные помещения. Из одного помещения производят загрузку автоклава, в другом — разгрузку. Это необходимо, для того, чтобы в процессе работы непростерилизованные ампулы не попали в партии уже подвергнутых стерилизации. Принципы тепловой стерилизации в заводских условиях те же, что и при стерилизации в аптеках.

После стерилизации и выгрузки из автоклава еще горячие ампулы проверяют на сохранение ими герметичности путем опускания кассет с ампулами в холодный раствор метиленового синего. При быстром остывании ампул в них создается небольшое разрежение. Под воздействием его через трещины в ампульном стекле, которые могут образовываться при стерилизации, засасывается раствор метиленового синего; он окрашивает инъекционный раствор, находящийся в ампуле, в светло-синий цвет. Это позволяет легко отобрать треснувшие и разбитые ампулы. Целые ампулы промывают горячей водой под душем (ампулы с масляными растворами вначале тщательно промывают горячей мыльной водой, а затем горячей водой под душем).

Контроль. Вымытые ампулы подвергают регламентированному контролю, заключающемуся в проверке каждой изготовленной ампулы на отсутствие механических загрязнений, а также в количественном анализе содержания действующих веществ и бактериальном анализе. Контроль осуществляют выборочно относительно каждой серии ампулированных лекарств и проводят в заводской лаборатории.

Отсутствие механических загрязнений проверяют визуально или с помощью соответствующих оптических устройств. Последний способ более производительен и объективен.

После контроля годные к выпуску ампулы подают на за-

ключительную стадию ампульного производства — маркировку и упаковку.

Маркировка и упаковка. Маркировка — нанесение надписи на каждой ампуле — происходит в отделении ампульного цеха, расположенном за отделением контроля. Нанесение надписи производится на специальном полуавтомате методом глубокой печати с помощью яркой, прочно пристающей к стеклу несмываемой краски. На ампулу наносится название инъекционного раствора, его концентрация и номинальный объем в миллилитрах.

Маркированные ампулы упаковывают в специальные коробки или другие виды упаковок. Одна упаковка может содержать одну или несколько ампул (до 100 шт.). В упаковку вкладывают нож для вскрытия ампул. Каждую упаковку снабжают этикеткой с обозначением наименования предприятия-изготовителя, названия препарата, концентрации, объема, количества ампул, номера серии, указания «Стерильно».

На упаковке лекарственной формы для инъекций с ограниченным сроком годности указывают срок годности.

Глава XXVI

АЭРОЗОЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВА

С коллоидно-химической точки зрения аэрозоли представляют собой дисперсные системы с газообразной дисперсионной средой и с твердой или жидкой дисперсной фазой. В повседневной жизни примерами таких систем могут служить дымы (дисперсная фаза твердая) и туманы (дисперсная фаза жидкая).

С древних времен аэрозоли использовались в медицине в виде ингаляций для профилактики и лечения заболеваний дыхательных путей. Сначала они имели вид обычных паров и дыма, образующихся при сжигании различных лекарственных растительных материалов. Затем стали применяться ингаляции природных летучих веществ. В середине XIX века для получения аэрозолей начали использовать диспергирующие агенты: сжатый воздух, водяной пар, а впоследствии центрифугирование и ультразвук.

Первые сведения о применении стеклянных и металлических сосудов с клапанами, наполненных сжиженным газом (метил- или этилхлоридом), относятся к 1889 г. Химический термин «аэрозоль» иногда неправильно используется для обозначения специального вида упаковки, в которой находится сжатый и сжиженный газ, используемый для выбрасывания (вытеснения, эвакуации) содержащегося в этой упаковке продукта.

Аэрозоли широко применяются в медицине, фармации и ветеринарии, для технических и бытовых целей, в парфюмерии и косметике, сельском хозяйстве и т. д.

УСТРОЙСТВО И РАБОТА АЭРОЗОЛЬНЫХ УПАКОВОК

Аэрозольная упаковка состоит из аэрозольной тары (специальный баллон или сосуд с клапанным устройством) и содержимого, представляющего собой смесь активных веществ и пропеллента¹. В дальнейшем мы будем называть эту смесь выбрасываемым продуктом.

Аэрозольные сосуды, или контейнеры, изготавливаются из различных материалов (стекло, металл, пластмасса) и имеют самую разнообразную форму и объем. Вместимость стеклянных сосудов находится в пределах 3—750 см³, металлических — от 2—3 см³ до нескольких тысяч.

Клапаны или вентили — самая сложная часть аэрозольной упаковки. Основное назначение клапана — герметически закрывать сосуд в процессе хранения и обеспечивать эффективную работу аэрозольной упаковки при ее использовании. В рабочее состояние клапан приводят путем нажатия на его головку. Существующие аэрозольные клапаны делят на несколько типов: эластичные, пружинные, пробковые и др. По принципу работы различают непрерывно действующие и дозирующие. Дозирующие клапаны предназначены для выброса при однократном нажатии строго определенной дозы содержимого аэрозольного баллона.

В зависимости от характера получаемой струи продукта аэрозольные клапаны делятся на разбрызгивающие, вспенивающие, распыливающие и порошкообразные продукты, выпускающие ленту пасты или струю жидкости.

Пропелленты. Как отмечалось выше, пропелленты — это расширяющиеся или эвакуирующие газы. С их помощью внутри аэрозольных сосудов создается давление и обеспечивается распыление продукта. В качестве пропеллента используется ряд сжиженных газов — хлорфторпроизводных углеводородов (метан, этан, пропан, бутан), сжатые газы (азот и закись азота, углекислый газ и др.); проводятся также опыты с водородом и гелием.

Наиболее широко в настоящее время используются легколетучие органические растворители: этилхлорид, метилхлорид, метилхлорид, винилхлорид и их смеси, а также хлорфторпроизводные углеводородов — фреоны (ряд фирм-производителей за рубежом называют их арктонами, фригенами, фригедонами, генетронами, уконами, алгофренами, инсеонами и т. д.) (табл. 15).

Цифровое обозначение фреонов указывает на их состав. Единицы показывают количество атомов фтора в молекуле данного фреона, десятки — количество атомов водорода плюс

¹ От англ. propellent — всасывающий, метательный.

Таблица 15

Пропелленты

Химическое название	Формула	Фреон	Молекулярный вес	Температура кипения, °С
Трихлорфторметан	CCl_3F	11	137,4	23,8
Дихлордифторметан	CCl_2F_2	12	120,9	-29,8
Дихлортетрафторэтан	$\text{C}_2\text{Cl}_2\text{F}_4$	114	170,9	3,5
Октафторциклобутан	C_4F_8	C318	200,0	-6,1

единица, сотни — количество атомов углерода минус единица.

Продукт — это активное содержимое аэрозольной упаковки. В качестве продукта могут быть взяты разнообразные вещества и смеси. Индивидуальные вещества обычно используются редко. Чаще всего продукт состоит из нескольких соединений, рецептура которых определяется назначением аэрозоля.

Применение аэрозольных лекарств

Эффективность аэрозольной терапии, особенно при использовании аэрозолей резорбтивного действия, в значительной степени определяется размером частиц дисперсной фазы. Регулирование размеров получаемых частиц осуществляется путем подбора соответствующего диаметра выходного отверстия, изменения давления насыщенного пара пропеллента и переменного соотношения между количеством веществ и пропеллента. Размер получаемых частиц тем меньше, чем меньше диаметр выходного отверстия, чем выше давление насыщенного пара пропеллента и чем больше процентное содержание пропеллента в смеси. В зависимости от размера частиц дисперсной фазы аэрозоли делятся на распылительные (диаметр частиц до 50 мкм, концентрация пропеллента в содержимом до 80%), душирующие (диаметр до 200 мкм, концентрация пропеллента 30—70%) и пенные (диаметр более 200 мкм, концентрация пропеллента до 30%).

Глава XXVII

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ПРОДЛЕННОГО
ДЕЙСТВИЯ

При однократном (одноразовом) введении в организм больного лекарственного вещества в виде какой-либо лекарственной формы в крови и тканях пациента создается определен-

ная концентрация этого вещества, которая изменяется во времени в зависимости от скорости всасывания, распределения, биотрансформации (метаболизма) и элиминации (выделения). Длительность пребывания лекарственного вещества в организме обуславливается периодом его биологического полураспада, т. е. временем, необходимым для инактивации 50% введенного в организм лекарственного вещества. Инактивация или удаление вещества из биологических систем организма происходит в результате биотрансформации этого вещества или выделения вещества в неизменном виде. Таким образом, период биологического полураспада лекарственного вещества является мерой скорости инактивации и показывает, через какое время (в часах) после достижения в организме равновесной концентрации вещества в крови и тканях полученная величина уменьшается наполовину. Так, период полураспада дифтерийного анатоксина составляет 5 дней 6 ч, сульфатазолола — 3 ч 30 мин, сульфаметилпиридина (кинекс) — 34 ч, сульфадиметоксина (мадрибон) — 41 ч, этилового спирта — 1 ч 35 мин, конго красного — 2 ч 28 мин, стрептомицина — 1 ч 12 мин, феноксиметилпенициллина — 2 ч 40 мин, α-аминобензилпенициллина (ампициллина) — 11 ч. Как правило, фармакологический эффект однократно принятого лекарственного препарата проявляется на протяжении 3—6 ч, что вызывает необходимость в многократном применении этого препарата в течение суток.

Понятие «препарат пролонгированного действия» применяется для характеристики таких препаратов, которые обеспечивают более длительный период терапевтического действия заключенного в них лекарственного вещества, чем обычные препараты с тем же веществом. Препараты пролонгированного действия должны освобождать дозу лекарственного вещества непрерывно в течение определенного периода, сохраняя таким образом постоянный оптимальный уровень этого вещества в организме и устраняя излишнее повышение и понижение его концентрации.

Основные принципы увеличения времени пребывания лекарственного вещества в организме сводятся к: 1) замедлению всасывания; 2) замедлению биотрансформации; 3) уменьшению скорости выделения.

Указанные принципы пролонгирования могут быть с одинаковой эффективностью использованы как при создании инъекционных лекарств, так и в лекарственных формах, применяемых перорально.

ИНЪЕКЦИОННЫЕ ЛЕКАРСТВА

Проблема продления действия инъекционных лекарств явилась первоочередной и впервые наиболее успешно нашла отражение в методах пролонгирования именно парентераль-

ных препаратов, главным образом пенициллина и инсулина. Пролонгирование действия инъекционных лекарств осуществляется, как правило, путем замедления скорости всасывания лекарственного вещества.

Замедление всасывания обычно достигается образованием труднорастворимых соединений лекарственных веществ: солей, эфиров, комплексных соединений, аддуктов. Примером могут служить различные соли пенициллина. Так, легкорастворимая калиевая соль пенициллина действует в течение 3—4 ч, труднорастворимая соль с прокаинам — в течение 42 ч.

При получении инъекционных препаратов стероидных гормонов замедление всасывания достигается образованием эфиров с жирными кислотами. Комплекс инсулина со щелочным протамином или нейтральным глобулином дает возможность продлить действие чистого инсулина с 4 до 24 ч.

Особый интерес представляют инъекционные препараты в форме микрокристаллических суспензий. Как показала практика их использования, всасывание в этом случае замедляется весьма значительно.

Широко известна микрокристаллическая суспензия инсулина, позволившая резко сократить число частых и болезненных инъекций лицам, страдающим хроническим диабетом. Выпускаемая в виде препаратов с различными размерами частиц твердой фазы (табл. 16), эта суспензия обеспечивает длительное пребывание вещества в организме.

Таблица 16

Микрокристаллические суспензии инсулина

Название препарата	Размер частиц, мкм	Время действия, ч
Suspensio Zinci-insulini amorphi (A) [semilente]	2—3	12—16
Suspensio Zinci-insulini crystallisati (K) [ultralente]	8—30	Более 24
Suspensio Zinci-insulini (lente)	Смесь Semilente и ultralente	24

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Проблема пролонгирования оральных препаратов является более сложной, чем инъекционных, так как процесс всасывания лекарственных веществ через клеточные мембраны пищеварительного тракта отличается своеобразием и определяется другими, более сложными закономерностями (см. раздел «Общие сведения о фармакокинетике») и, в частности, их растворимостью в воде или жирах.

Основные методы приготовления пероральных препаратов пролонгированного действия по Л. Крувчинскому представлены ниже.

По механизму действия оральные препараты пролонгированного действия подразделяются на две группы: 1) препараты с периодическим освобождением определенных доз лекарственного вещества — препараты повторного действия; 2) препараты с постоянным и равномерным освобождением лекарственного вещества — препараты поддерживающего действия.

Физические методы					Химические методы	
покрытие оболочками			смешивание лекарственного вещества с веществами, замедляющими всасываемость, биотрансформацию и выделение	образование нерастворимых ионов (например, нерастворимых карбасов таблеток)	адсорбция на ионитах	образование комплексов
кристаллических частиц лекарственных веществ	гранулятов	таблеток				

Препараты повторного действия

Препаратами повторного действия называются такие, в которых две или несколько доз активного вещества освобождаются через два или несколько определенных промежутков времени.

Препараты повторного действия выпускаются обычно в виде таблеток и драже. В этих лекарственных формах одна доза лекарственного вещества, как правило, отделяется от другой барьерным слоем, который может быть пленочным, прессованным или дражированным. В зависимости от его состава доза лекарственного вещества может освобождаться через заданное время независимо от локализации препарата в желудочно-кишечном тракте или же в определенное время в нужном отделе последнего. Так, при использовании кислотоустойчивых покрытий одна часть лекарственного вещества освобождается в желудке, а другая — в кишечнике. Период общего действия препарата при этом продлевается в зависимости от числа доз находящегося в нем лекарственного вещества (т. е. от числа слоев таблетки или драже).

Наиболее простым решением вопроса о создании препарата повторного действия являются таблетки типа «дуплекс», со-

стоящие из таблетки-ядра, барьерного кислотоустойчивого слоя и наружного слоя.

В состав наружного слоя входит первая (начальная) доза лекарственного вещества, которая освобождается в желудке сразу же после приема таблетки. Кислотоустойчивый барьерный слой, покрывающий таблетку-ядро, предохраняет последний от распада в желудке. При перемещении в кишечнике этот слой быстро разрушается, после чего становится возможным распад таблетки-ядра и освобождение содержащейся в ней второй дозы лекарственного вещества. Длительность действия этих таблеток достигает 8—12 ч.

Препарат повторного действия изготавливают также в виде «дуплекс-драже». Как и таблетки, драже состоят из двух слоев лекарственного вещества, разделенных слоем кишечнорастворимого.

Препараты поддерживающего действия

Препараты поддерживающего действия более эффективны, чем периодического действия, так как обеспечивают достаточно постоянную концентрацию лекарственного вещества на его терапевтическом уровне без выраженных экстремумов, не перегружают организм чрезвычайно высокими концентрациями. Это имеет особенно большое значение в терапии заболеваний, вызванных патогенными микроорганизмами, так как препарат подобного типа оказывает мощное и постоянное воздействие на микроорганизмы в отличие от частых приемов непродолжительных лекарств или препаратов повторного действия, действующих дискретно. Опасность прерывного воздействия заключается прежде всего в том, что оно не всегда приводит к гибели микроорганизмов, а иногда даже способствует повышению их устойчивости к данному лекарственному веществу.

Одним из наиболее эффективных и удобных препаратов поддерживающего действия являются спансулы. Это небольшие, покрытые оболочкой гранулы — микродраже, помещенные в твердые желатиновые капсулы с крышечками. Технология их изготовления заключается в следующем¹.

На определенное количество небольших кристалликов сахара (а) (рис. 50) в дражировальном котле наслаивают лекарственное вещество (б) с применением в качестве увлажнителя сахарного сиропа. Часть полученных микродраже (1) собирают и используют для создания начальной дозы лекарственного вещества. Остальную часть покрывают оболочкой разной толщины (2,3) (например, с помощью смеси глицерилмоностеарата и пчелиного воска), причем микродраже, имеющие оболочку

¹ Более подробно способы получения микрокапсул разобраны в главе «Микрокапсулирование».

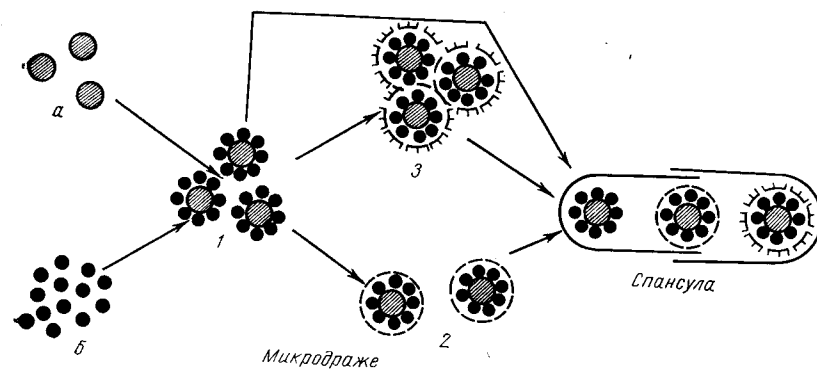


Рис. 50. Схема получения микродраже (объяснение в тексте).

одинаковой толщины, окрашивают в определенный цвет. Это делается для того, чтобы было легче отличить друг от друга микродраже с оболочкой разной толщины. Затем покрытые и непокрытые микродраже в определенных соотношениях смешивают и помещают в желатиновую капсулу, которая представляет собой готовый для приема препарат, содержащий одну дозу лекарственного вещества. После приема капсула быстро растворяется в желудочном соке и ее содержимое освобождается. Сначала происходит быстрое всасывание лекарственного вещества, содержащегося в непокрытых микродраже. В результате в организме создается начальная концентрация лекарственного вещества, величина которой зависит от количества содержащихся в спансуле непокрытых микродраже. Затем происходит освобождение лекарственных веществ из состава микродраже, имеющих один слой покрытия. В последнюю очередь освобождается и всасывается лекарственное вещество, содержащееся в микродраже с двумя слоями покрытия.

Большое место среди препаратов поддерживающего действия занимают таблетки. Для получения одного из типов таких таблеток, называемых ретард, микродраже не помещают в капсулы, а подвергают прессованию подобно таблеточному грануляту с применением мягких жиров как вспомогательных веществ, предохраняющих микродраже от существенного разрушения в процессе прессования.

Интересным примером получения таблеток поддерживающего действия являются таблетки с так называемым нерастворимым каркасом, или дур улы. Лекарственное вещество освобождается из них путем вымывания. Такую таблетку можно сравнить с губкой, поры которой заполнены смесью лекарственного вещества с индифферентными легко растворимыми разбавителями — лактозой, маннитом и т. д.

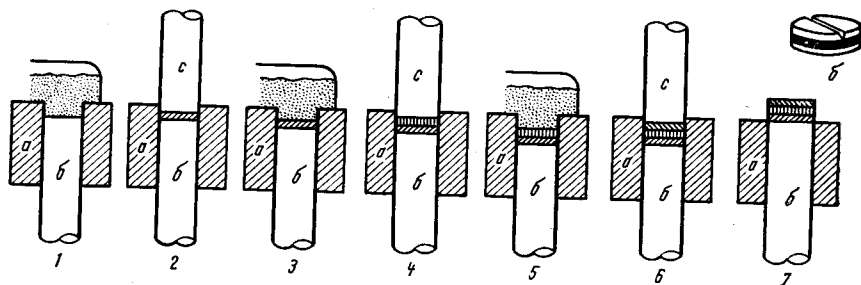


Рис. 51. Схема получения многослойных таблеток (объяснение в тексте).

Таблетки с нерастворимым каркасом получают прессованием смеси каркасообразующего лекарственного вещества как на обычного типа таблеточных машинах, так и на таблеточных машинах для получения многослойных таблеток, у которых матричный стол трехкратно подается под насыпные воронки, заполняющие матрицы гранулами разного состава (рис. 51).

Получение таблеток осуществляется по следующей схеме. Сначала (1) в матрицу (а) засыпается первая порция гранулята, из которого прессуется (2) нижний слой будущей многослойной таблетки. Этот слой не включает ни лекарственного, ни образующего каркас вещества и состоит в основном из сахара, крахмала, натрия хлорида или лактозы. Затем (3) нижний пуансон (б) вместе с полученным прессованным слоем движется вниз, а образующееся над ним свободное пространство в матрице засыпается другим гранулятом, на этот раз целиком состоящим из лекарственного вещества и вещества, образующего каркас. Далее (4) гранулят спрессовывается и одновременно прочно сцепляется с уже отпрессованным слоем, после чего происходит прессование верхнего слоя (5, 6), состав которого аналогичен составу нижнего слоя. В конце операции нижний пуансон выталкивает готовую трехслойную таблетку (7). Таким образом, каркасная таблетка оказывается покрытой с двух торцовых сторон защитными слоями (которые обычно окрашивают). После приема действующее вещество начинает освобождаться сначала с боковой поверхности среднего слоя, а по мере растворения защитных слоев — и с торцовой поверхности.

ПРОЛОНГИРОВАНИЕ ХИМИЧЕСКИМИ СПОСОБАМИ

Получение лекарственных форм продленного действия химическими методами основано на увеличении молекулы лекарственного вещества путем связывания с ионообменными смолами или образования труднорастворимых комплексов (например, с танином).

Лекарственные вещества основного характера присоединяют (связывают) к катионитам с сульфогруппами — $O-SO_2$ (создающимися при контакте с жидкостью pH 2,0) или с карбоксильными группами (pH 5,0—6,0). Последние отдают катионы в желудочном соке очень быстро, в то время как сульфокатиониты — значительно медленнее. Процесс ионного обмена в желудочно-кишечном тракте продолжается значительное время, а скорость освобождения лекарственного вещества на всем протяжении желудочно-кишечного тракта остается приблизительно одинаковой и в случае присоединения лекарственного вещества к сильным ионитам (например, сульфоионитам) зависит от ионной силы пищеварительных соков и почти не зависит от pH. Освобождение лекарственного вещества замедляется в результате свободной диффузии молекул этого вещества сквозь сеть полимерных цепей, образующих ионит. При этом скорость освобождения изменяется в зависимости от размера частиц ионита, а также от количества разветвлений полимерных цепочек.

Вещества кислого характера, например производные барбитуровой кислоты, с целью пролонгирования присоединяют к анионитам. Однако в желудочно-кишечном тракте такие вещества освобождаются не более чем на 80%.

Иониты с адсорбированными на них лекарственными веществами выпускаются в форме твердых желатиновых капсул с крышечками или в форме таблеток. Препаратами указанного типа являются таблетки «йонекситен», содержащие лекарственные вещества, связанные с катионитами (алкалоиды, эфедрин, атропин, гиосциамин, гиосцин, резерпин) или с анионитами (барбитураты).

Лекарственные вещества, содержащие свободные аминокислоты, для продления их терапевтического действия связывают с танином. Аминотаниновый комплекс образуется в результате реакции спиртового раствора лекарственного вещества с избытком танина. Затем комплекс осаждают водой с йодом и подвергают вакуумной сушке. Комплекс нерастворим, но в присутствии электролитов или при понижении pH способен постепенно освобождать лекарственное вещество. Выпускается в виде таблеток.

Образование комплексных соединений с лекарственными веществами может быть осуществлено при помощи полигалактуроновых кислот (полигалактуроновый хинидин), карбоксиметилцеллюлозы (дигитоксин) или декстрана.

РАСТВОРЫ ЗАВОДСКОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ

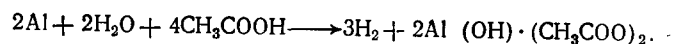
Растворы, получаемые в условиях фармацевтического предприятия, представляют собой большую группу лекарств, в которых лекарственное вещество растворено в воде или каком-либо неводном растворителе (масло, глицерин, спирт).

Характерной особенностью растворов заводского изготовления является невысокая концентрация лекарственного вещества, находящаяся в пределах 1—5% и в редких случаях достигающая 20%.

ВОДНЫЕ РАСТВОРЫ

К водным растворам относятся малоконцентрированные насыщенные растворы неорганических веществ, а также ароматные воды, не содержащие спирта.

Жидкость Бурова (*Liquor Burovi, Solutio Aluminium subacetatis*). Представляет собой водный раствор основного ацетата алюминия концентрацией 7,6—9,2% и плотностью (ρ_{20}) 1,044—1,048. Раньше жидкость Бурова получали с помощью реакции образования гидрата окиси алюминия с его последующим растворением в уксусной кислоте. В последние годы жидкость Бурова производят методом электролиза, разработанным в 1951 г. А. И. Коноваловой. В основе этого метода лежит процесс анодного растворения металлического алюминия в 8% растворе уксусной кислоты при пропускании через него электрического тока (рис. 52). В результате протекает реакция образования основного ацетата алюминия, которая в общем виде может быть выражена следующим образом:



Раствор ацетата свинца основного. Свинцовый уксус (*Solutio Plumbi subacetatis*). Представляет собой водный раствор ацетата свинца основного с содержанием металлического свинца 16,7—17,4% и плотностью 1,225—1,230. При стоянии на воздухе раствор мутнеет вследствие интенсивного поглощения углекислоты воздуха. Препарат получают взаимодействием ацетата свинца и окиси свинца при нагревании.

Сам по себе раствор основного ацетата свинца не применяется. Из него готовят в аптеках свинцовую примочку (*Aqua Plumbi*) по прописи: 2 части раствора ацетата свинца основного и 98 частей воды. Свинцовая примочка, как и жидкость Бурова, является вяжущим и противовоспалительным средством.

Известковая вода. Раствор гидроокиси кальция (*Aqua Calcis, Calcium hydroxydum solutum*). Известковая вода — это насыщенный водный раствор гидроокиси кальция

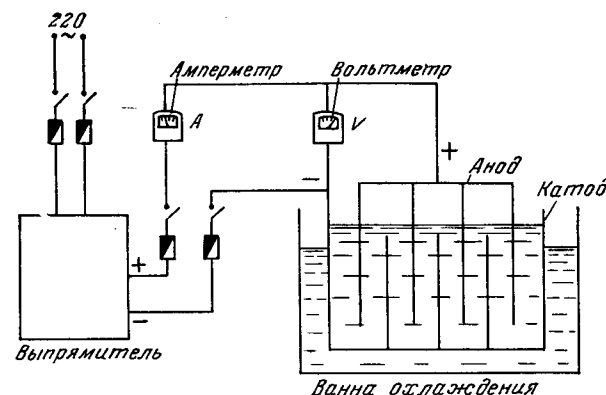


Рис. 52. Электролизер для получения жидкости Бурова.

концентрацией 0,15—0,17%. Получают реакцией гашения жженой извести (кальция окиси) с последующим насыщением раствора гидроокиси кальция на холоду. С этой целью берут 1 часть кальция окиси на 70 частей свежeproкипяченной дистиллированной воды. Вначале заливают порошок небольшим (примерно $\frac{1}{3}$) ее количеством для получения кальция гидроокиси, а затем остальную воду настаивают на кашицеобразной массе кальция гидроокиси до получения насыщенного водного раствора. Готовый препарат представляет собой прозрачную бесцветную жидкость сильно щелочной реакции. Его применяют внутрь в смеси с молоком в детской практике при повышенной кислотности желудочного сока и поносе.

Раствор калия арсенита. Фаулеров раствор мышьяка (*Liquor Kalii arsenitis, Liquor arsenicalis Fowleri*).

Официальный раствор (ГФХ, статья № 378), представляющий собой водный раствор мышьяковистого ангидрида (которого в препарате должно быть 0,97—1,03%) в смеси с калия карбонатом. Реакция образования препарата имеет вид:



Для получения раствора калия арсенита 10 частей калия карбоната растворяют в 10 частях кипящей воды, прибавляют 10 частей мышьяковистого ангидрида и жидкость нагревают до кипения (до полного растворения). Далее раствор разбавляют 500 г воды и при перемешивании постепенно добавляют разведенной соляной кислоты до нейтральной реакции раствора, что необходимо для предупреждения образования других солей мышьяка. После нейтрализации к раствору добавляют 90 частей спирта (по объему) и 10 частей камфорного спирта (по объему). Раствор калия арсенита — препарат списка А. Камфорный

спирт добавляют в него с целью быстрого и легкого органолептического опознавания.

Сохраняют препарат под замком (шкаф А) в хорошо закупоренных склянках темного стекла. Его назначают при малокровии, неврастении, истощении и хроническом лейкозе.

Противоядие при отравлении металлами (*Antidotum metallorum*). В качестве противоядия при отравлении тяжелыми металлами применяется раствор состава: магния сульфата кристаллического — 3,75 части, натрия гидрокарбоната — 12,5 части, натра едкого (в пересчете на 100%) — 1 часть, сероводорода — сколько потребуется, воды — 1000 частей. Технология приготовления раствора заключается в следующем: 500 частей 0,2% раствора натра едкого насыщают газообразным сероводородом, предварительно пропущенным путем барботирования через взвесь кальция карбоната в воде. В других 500 частях воды (свежеприготовленной и охлажденной до 50°C) растворяют натрия гидрокарбонат и магния сульфат. Раствор охлаждают, смешивают с первым раствором, объединенные растворы охлаждают до 2—3°C ниже нуля и вновь насыщают сероводородом, пока его концентрация не достигнет 0,4%, после чего раствор готов к употреблению. Готовый препарат представляет собой раствор лимонно-желтого цвета со слегка зеленоватым оттенком, резким запахом сероводорода и вяжущим, солоновато-горьким вкусом.

Находящиеся в растворе ионы SO_4^{2-} и S^{2-} , вступая во взаимодействие с тяжелыми металлами, переводят их в нерастворимые, не всасывающиеся в организме соединения, на чем и основано действие препарата как противоядия.

Ароматные воды (*Aquae aromaticae*). Представляют собой слабоконцентрированные растворы эфирных масел в воде. Это прозрачные или слабоопалесцирующие жидкости, обладающие запахом растворенного вещества. За редким исключением (укропная и горькоминдальная вода), они не имеют самостоятельного лекарственного назначения и применяются как коррегирующие средства (для исправления запаха).

В зависимости от способа получения различают простые и перегнанные ароматные воды.

Простые ароматные воды получают непосредственным растворением соответствующего эфирного масла в воде в соотношении 1:1000 (за исключением розовой воды, которую вследствие сильной пахучести розового масла готовят в соотношении 1:4000). Перед растворением эфирное масло растирают (диспергируют) с тальком и растворяют в теплой (до 60°C) воде. Обе операции необходимы для улучшения процесса растворения. Избыток масла в растворе отфильтровывают через влажный фильтр.

Для повышения стабильности простых ароматных вод к ним рекомендуется добавлять ПАВ, играющие роль солюбилизато-

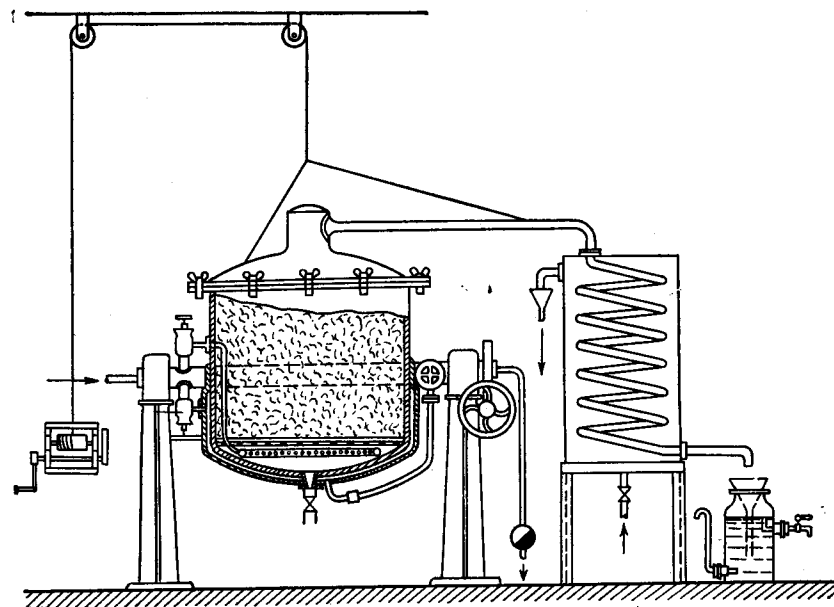


Рис. 53. Аппарат для получения ароматных вод.

ров: твины, спены, этилстеараты и другие вещества, улучшающие растворимость.

Перегнанные ароматные воды готовят методом перегонки, заключающимся в пропускании «острого» водяного пара через эфиромасличное сырье. Процесс перегонки с водяным паром основан на законе Дальтона, в соответствии с которым две несмешивающиеся жидкости перегоняются при более низкой температуре, чем каждая в отдельности, поскольку образование пара таких смесей протекает при равенстве суммы парциальных давлений компонентов смеси и атмосферного давления.

Для получения ароматных вод в перегонный куб помещают эфиромасличное сырье, через которое пропускают водяной пар, увлекающий вместе с собой в конденсатор эфирное масло (рис. 53).

В конденсаторе, охлаждаемом холодной водой, пары воды и эфирного масла конденсируются и стекают в приемник в виде готовой ароматной воды. В случае, если при перегонке образуется излишек эфирного масла, не растворяющийся в воде, его сливают в отдельные приемники.

Из перегнанных ароматных вод в фармацевтической практике более или менее широкое применение находят горькоминдальная вода (*Aqua Amygdalarum amara*) и укропная

вода (*Aqua Foeniculi*), применяемые внутрь с целью улучшения функций кишечника.

Ароматные воды готовят и на спирте. В этом случае концентрация эфирного масла в них может быть увеличена.

НЕВОДНЫЕ РАСТВОРЫ

Глицериновые и масляные растворы. Указанные растворы готовят на вязких неводных растворителях — глицерине и масле. Их производство характеризуется общей технологией, заключающейся в растворении лекарственного вещества в нагретом (не выше 40°C) растворителе с последующим фильтрованием под давлением. К таким растворам относятся 10% раствор борной кислоты в глицерине, 10% раствор ихтиола в глицерине, 3% и 5% растворы фенола в глицерине, камфорное масло для наружного применения (10% раствор камфоры в подсолнечном масле) и др.

Фармацевтические предприятия выпускают два официальных масляных раствора витаминов для внутреннего применения: *Solutio Retinoli acetatis oleosa* 3,44%, 6,88% и 8,60% (раствор витамина А ацетата в масле) и *Sol. Ergocalciferoli oleosa* 0,25% (раствор витамина D₂ в масле). В качестве растворителя в соответствии с ГФХ (статьи № 579 и 618) применяют рафинированное соевое масло, хорошо растворяющее указанные витаминные препараты.

Спиртовые растворы. Растворение лекарственных веществ в этиловом спирте осуществляют в закрытых реакторах, поскольку спирт является легколетучим растворителем. Фильтрования спиртовых растворов по возможности избегают по той же причине, а если оно все же необходимо, используют закрытые фильтры (ни в коем случае не вакуумные).

К числу спиртовых растворов относятся 1%, 2%, 3% и 5% растворы борной кислоты в спирте, 1% раствор ментола в спирте, 1% и 2% растворы салициловой кислоты в спирте, 1% и 2% растворы бриллиантового зеленого в спирте, камфорный спирт, горчичный спирт, гофманские капли (1 часть эфира и 2 части 90% спирта), 5% раствор муравьиной кислоты в спирте, нашатырно-анисовые капли (28,1 весовой части анисового масла, 850 объемных частей 90% спирта и 150 объемных частей 10% раствора аммиака) и др.

В ГФХ приведены 4 официальных спиртовых раствора: 2% *Solutio gramicidini S* (2% раствор грамицидина С в спирте), статья № 620; 1% *Solutio Nitroglycerini* (1% раствор нитроглицерина в спирте), статья № 625. Первый используется для местного и полостного применения, второй — внутрь как спазмолитическое (коронарорасширяющее) средство. Кроме того, статьи № 355 и 356 посвящены спиртовому раствору йода: 5% *Solutio Iodi spirituosae* и 10% *Solutio Iodi spirituosae*.

Раствор йода спиртовой 5% (*Solutio Iodi spirituosae* 5%) готовят следующим образом: 20 частей калия йодида растворяют в 40 частях смеси воды и 95% спирта (поровну) и добавляют 50 г йода, после чего доводят объем раствора той же водно-спиртовой смесью до 1 л (фармакопейная пропись). Хранят полученный раствор в склянках оранжевого стекла в защищенном от света месте.

Спиртовой раствор йода 5% применяется наружно как антисептическое, отвлекающее и раздражающее средство при мелких ранах, воспалительных и других заболеваниях кожи, в ряде случаев и слизистых оболочек, а также внутрь по 1—5 капель на один прием (с молоком) для профилактики атеросклероза. Если в рецепте концентрация спиртового раствора йода не указана, готовят и отпускают 5% раствор.

Раствор йода спиртовой 10% (*Solutio Iodi spirituosae* 10%) получают растворением 100 г кристаллического йода в 95% спирте, объем которого доводят после растворения йода до 1 л. Раствор нестабилен, поэтому его готовят на непродолжительный срок (до 1 мес) и отпускают только по специальным требованиям.

Глава XXIX

ОРГАНОПРЕПАРАТЫ (MEDICAMENTA ORGANOTHERAPEUTICA)

Органопрепараты — это лекарства, получаемые из органов и тканей животных. Действующими веществами органопрепаратов являются продукты физиологического обмена, содержащиеся или накапливающиеся в тканях, органах, биологических жидкостях (ферменты, гормоны, витамины и другие вещества). Производство органопрепаратов осуществляется на эндокринных заводах.

В зависимости от технологии все органопрепараты разделяют на следующие группы:

1. Высушенные железы и ткани. Содержат почти полностью комплекс веществ (действующих, сопутствующих и балластных) исходного животного сырья. Выпускаются главным образом в форме порошков и таблеток.

2. Экстракционные препараты. Представляют собой вытяжки действующих веществ, получаемые в результате обработки сырья какими-либо растворителями (экстрагентами). При таком способе получения экстракт освобождается от большинства сопутствующих и балластных веществ. Выпускаются экстракты как в сухом (порошки, таблетки), так и в жидком виде (для внутреннего применения).

3. Максимально очищенные органопрепараты. Чистые индивидуальные лекарственные вещества из животного сырья, получаемые способами глубокой очистки (экстракция с последующим разделением сырья методами адсорбции на ионообменных смолах, экстракцией «жидкость/жидкость» и другими способами). Выпускаются главным образом в виде инъекционных лекарств.

ТЕХНОЛОГИЯ ОРГАНОПРЕПАРАТОВ

Сырье. Для производства органопрепаратов сырье получают в основном с боев. Изъятие необходимых органов, тканей, биологических жидкостей осуществляется немедленно после забоя под строгим ветеринарным контролем.

Поскольку животное сырье неустойчиво при хранении и транспортировке, его по возможности быстро подвергают консервированию. Консервирование осуществляют тремя способами: 1) погружением в спирт или ацетон (при этом сырье одновременно обезвоживается и частично обезжиривается); 2) засаливанием с помощью сухого натрия хлорида или его концентрированного раствора; 3) замораживанием (оптимальный и наиболее распространенный способ сохранения сырья и содержащихся в нем лекарственных веществ).

Предварительная обработка сырья. Сырье, поступившее на эндокринный завод и предназначенное для получения органопрепаратов, подвергают следующей обязательной предварительной обработке.

Измельчение. Для улучшения условий экстрагирования и другой дальнейшей обработки животное сырье должно быть измельчено. Вследствие содержания значительного количества воды (более 50%) оно представляет собой упругий материал, содержащий много волокнистых тканей. Для обработки его требуются особые измельчительные машины — мясорубки типа «волчков». Измельчение сырья производится в состоянии неполного размораживания, в котором сырье сохраняет некоторую хрупкость и измельчается легче и полнее.

Обезжиривание. Измельченное сырье подвергают обезжириванию, поскольку содержащийся в нем жир может прогоркнуть и сделать сырье непригодным для получения лекарств. Обезжиривания достигают с помощью органических растворителей, хорошо растворяющих жир на холоду (ацетон, бензин, петролейный эфир и др.), в циркуляционных аппаратах типа Сокслета. В отдельных случаях обезжиривают не сырье, а вытяжки из него. После обезжиривания извлекают из сырья в перегонных аппаратах или вакуум-сушильных установках.

Экстрагирование представляет собой способ получения экстракционных препаратов и вытяжки-сырца при производ-

стве максимально очищенных органопрепаратов. Экстракцию сырья производят главным образом методом мацерации в аппаратах, снабженных мешалками.

При получении органопрепаратов типа экстрактов вытяжку подвергают последующему фильтрованию и отстаиванию. При получении максимально очищенных препаратов вытяжка-сырец подлежит дальнейшей сложной очистке и разделению.

ВЫСУШЕННЫЕ ЖЕЛЕЗЫ И ТКАНИ

Эта группа представлена следующими препаратами.

Тиреоидин сухой в порошке (Thyreoidinum siccum). Гормональный препарат щитовидной железы. Представляет собой порошок желто-серого цвета со слабым запахом, характерным для высушенных животных тканей. Нерастворим в воде, спирте и других растворителях. Обладает биологической активностью гормона щитовидной железы. Его стандартизируют по содержанию органически связанного йода, содержание которого в препарате должно составлять от 0,17 до 0,23%.

Адиурекрин. Сухой питуитрин (Adiurecrinum. Pituitrinum siccum). Препарат задней доли гипофиза, получаемый из таковой крупного рогатого скота и свиней. Мелкий порошок сероватого цвета. Практически нерастворим в воде и обычных растворителях. Содержит гормоны задней доли гипофиза, в частности антидиуретический гормон. Активность препарата определяют биологическим методом: 1 мг адиурекрина содержит 1 ЕД.

ЭКСТРАКЦИОННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Пантокрин (Pantocrinum). Жидкий спиртовой экстракт из неокостенелых рогов (пантов) марала, изюбра и пятнистого оленя. Прозрачная, бесцветная или со слегка темноватым оттенком жидкость с запахом фенола. Выпускается также в форме таблеток, приготовляемых из массы, образующейся при выпаривании жидкого экстракта.

Панкреатин (Pancreatinum). Ферментный препарат из поджелудочных желез убойного скота. Аморфный мелкий порошок желтоватого цвета, получаемый экстрагированием поджелудочных желез водой, подкисленной соляной или уксусной кислотой, с последующим высушиванием жидкого экстракта под вакуумом. Порошок малорастворим в воде, нерастворим в спирте и других растворителях. Содержит главным образом трипсин и амилазу. Стандартизуется биологическим методом: в 1 г 25 ЕД.

Пепсин (Pepsinum). Препарат, содержащий протеолитический фермент. Получают из слизистой оболочки желудка свиней экстракцией воды, подкисленной соляной кислотой, с последующим высушиванием под вакуумом. При стандартизации

порошок смешивают с молочным или свекловичным (реже) сахаром, после чего он приобретает белый или слегка темноватый цвет и сладковатый вкус. Обладает своеобразным запахом. Растворим в воде и 20% спирте.

Ацидин-пепсин (Acidin-pepsinum). Таблетки, содержащие 1 часть пепсина и 4 части бетаина гидрохлорида.

МАКСИМАЛЬНО ОЧИЩЕННЫЕ ОРГАНОПРЕПАРАТЫ

По степени очистки органопрпараты подразделяются на две подгруппы — глубоко очищенные и препараты индивидуальных веществ.

Глубоко очищенные препараты представляют собой органопрпараты экстракционного типа, в которых первичный экстракт — сырец — глубоко очищен от балластных и сопутствующих веществ и является совокупностью действующих веществ. Характерное отличие этих препаратов от перечисленных выше — возможность их инъекционного введения.

Питуитрин для инъекций (Puitritinum pro injectionibus). Гормональный препарат гипофиза, обладающий окситотическим (маточным), вазопрессорным и антидиуретическими свойствами. Представляет собой водный экстракт задней доли гипофиза убойного скота. Питуитрин для инъекций — бесцветная прозрачная жидкость кислой реакции (рН 3,0—4,0), содержащая в качестве антимикробного средства 0,3% раствор фенола. Биологическую активность питуитрина устанавливают по свойству вызывать сокращение матки. В 1 мл содержится 5 или 10 ЕД.

Камполол (Campololum). Концентрированный водный экстракт печени крупного рогатого скота или морских животных (дельфин, кит). Прозрачная, темно-желтого цвета жидкость для инъекционного введения, содержащая фенол в качестве антимикробного средства и имеющая запах последнего. Одним из действующих веществ камполола является витамин В₁₂, содержание которого в препарате составляет до 1,3 мкг в 1 мл.

Антианемин (Antianeminum). Водный экстракт печени крупного рогатого скота, к которому добавлено 16,7 мкг/л кобальта сульфата. Применяют внутримышечно.

К этой же группе максимально очищенных органопрпараты следует отнести ряд концентрированных препаратов на основе полиеновых кислот, получаемых из липидов морских организмов непитевого значения. Технология одного из таких препаратов была разработана во Всесоюзной научно-исследовательском институте морского рыбного хозяйства и океанографии. Препарат представляет собой глубокоочищенную смесь (98—99%) двух полиненасыщенных высших жирных кислот — эйкозапентаеновой и докозагексаеновой — и

характеризуется выраженной гипохолестеринемической и фибринолитической активностью.

Препараты индивидуальных веществ. Если глубоко очищенные препараты содержат сумму действующих веществ, то к данной группе органопрпараты относятся абсолютно чистые (без примесей, в большинстве случаев кристаллические) индивидуальные вещества. Название «органопрепарат» указывает лишь на источник получения вещества. В настоящее время многие препараты подобного типа (инсулин, окситоцин, адреналин, простагландины) получают синтетическим путем.

Инсулин для инъекций (Insulinum pro injectionibus). Инсулин представляет собой гормон, вырабатываемый β -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы. Инсулин для инъекций — это раствор кристаллического инсулина (с биологической активностью не менее 22 ЕД в 1 мл) в воде, подкисленной соляной кислотой. К раствору добавляют 1,6—1,8% глицерина и 0,25—0,3% фенола; рН раствора для инъекций 2,0—3,5. Бесцветная прозрачная жидкость, содержащая 40 или 80 ЕД в 1 мл.

Суспензия цинк-инсулина аморфного для инъекций (Suspensio Zinc-insulini amorphi pro injectionibus). Стерильная суспензия инсулина с цинка хлоридом в буферном (ацетатном) растворе. Готовят из кристаллического инсулина.

Инсулин находится в суспензии в виде аморфных, нерастворимых в воде частиц. Суспензия белого (или почти белого) цвета содержит в 1 мл 40 или 80 ЕД инсулина и соответственно 80 или 160 мкг цинка. Содержит 0,25—0,3% фенола; рН 7,1—7,5. Относится к препаратам пролонгированного действия: действует 10—12 ч после введения. Препарат аналогичен зарубежному Insulinum semilante.

Суспензия цинк-инсулина для инъекций (Suspensio Zinc-insulini pro injectionibus). Стерильная суспензия цинк-инсулина аморфного и цинк-инсулина кристаллического в соотношении 3:7 в ацетатном буфере. Препарат пролонгированного действия, активен до 24 ч после введения. Аналогичен препарату Insulinum lente.

Суспензия цинк-инсулина кристаллического для инъекций (Suspensio Zini-insulini crystallati pro injectionibus). Стерильная суспензия инсулина с цинка хлоридом в буферном (ацетатном) растворе. Относится к препаратам инсулина наиболее длительного действия: активен до 30—36 ч после введения. Аналогичен зарубежному препарату Insulinum ultralente.

Протамин-цинк-инсулин для инъекций (Protamin-Zinc-insulinum pro injectionibus). Препарат, получаемый прибавлением к раствору кристаллического инсулина

раствора протамина, цинка хлорида и натрия фосфата. Содержит также глицерин и фенол. Активен до 20 ч после введения.

Суспензия инсулин-протамина для инъекций (*Suspensio Insulin-protamin pro injectionibus*). Стерильная взвесь кристаллов инсулина в комплексе с протамином в фосфатном буфере. Содержит также антимикробные средства. Активна в течение 18—30 ч после введения.

Суспензия протамин-цинк-инсулина для инъекций (*Suspensio Protamin-zinc-insulini pro injectionibus*). Получают добавлением к раствору кристаллического инсулина раствора протамина сульфата, цинка хлорида и натрия фосфата. Суспензия содержит антимикробные средства и действует в течение 24—36 ч после введения.

Окситоцин (*Oxytocinum*). Индивидуальный гормон, получаемый из задней доли гипофиза убойного скота. Выпускается в форме инъекционного раствора в ампулах по 1 мл (5 ЕД), который перед внутривенным вливанием разводят в 500 мл 5% раствора глюкозы.

Кортикотропин. АКТГ (*Corticotropinum*, АСТН). Гормон, образующийся в базофильных клетках передней доли гипофиза. Получают из гипофиза крупного рогатого скота, овец и свиней. Выпускается во флаконах в форме лиофилизированного порошка белого или почти белого цвета, легко растворимого в воде.

Раствор для инъекций готовят *ex tempore* растворением порошка (в асептических условиях) в стерильном изотоническом растворе натрия хлорида.

Адреналина гидрохлорид (*Adrenalini hydrochloridum*). Получают из ткани надпочечников убойного скота или синтетическим путем. Препарат представляет собой белый или слегка розоватый кристаллический порошок. Применяется в виде 0,1% раствора для инъекций. Раствор стерилизовать нельзя, поэтому готовят его в асептических условиях.

Адреналина гидротартрат (*Adrenalini hydrotartas*) применяется в виде 0,18% раствора для инъекций.

Лидаза (*Lidasum*). Препарат, содержащий фермент гиалуронидазу. Получают из семенников крупного рогатого скота. Представляет собой специально очищенный препарат, пригодный для парентерального введения. Выпускают в ампулах, содержащих по 64 условные единицы (УЕ) стерильного сухого вещества. Перед употреблением содержимое ампулы растворяют в 1 мл 0,5% раствора новокаина.

Луронит (*Luronitum*). Стерильный препарат, получаемый из стекловидного тела глаз крупного рогатого скота. Содержит гиалуроновую кислоту. Применяют наружно при лечении длительно не заживающих ран и язв. Выпускают в

герметически укупоренных флаконах по 0,01 г. Перед употреблением содержимое флакона растворяют в 2,5 мл 0,5% раствора новокаина.

Синтетические препараты. В настоящее время ряд препаратов, ранее производимых путем экстракции соответствующих органов и тканей, получают синтетическим путем. К ним относятся синтетические аналоги гормонов коры надпочечников, женских и мужских половых гормонов, гормонов желтого тела (гестагены и прогестины) и др.

Синэстрол (*Synoestrolum*). Синтетический эстрогенный препарат нестероидного строения, являющийся производным стилибена. Белый или слегка желтоватого цвета порошок без запаха. Выпускается в таблетках по 0,01 г, ампулах по 1 мл с масляным раствором, содержащим 0,1% (1 мг в 1 мл) и 2% (20 мг в 1 мл) препарата.

Эстрадиола бензоат (*Oestradioli benzoas*). 0,1% масляный раствор в ампулах по 1 мл, предназначенный для внутримышечного введения.

Прогестерон (*Progesteronum*). Синтетический гормон желтого тела. Выпускается в виде инъекционного масляного раствора 1% и 2,5% в ампулах по 1 мл.

Метилтестостерон (*Methyltestosteronum*). Синтетический аналог тестостерона. Представляет собой белый кристаллический порошок без запаха и вкуса. Выпускается в форме таблеток по 0,005 и 0,01 г.

Простагландины. Группа родственных гормоноподобных веществ, значительно отличающихся по структуре от стероидных и белковопептидных гормонов и относящихся к полиеновым соединениям.

Практическое применение находят две группы простагландинов — PGE и PGF. Их получают экстракционным путем (из спермы и тестикул баранов и козлов, легких и внутренностей кур, различных тканей убойного скота, коралла *Plexaura homomalla*), методом биосинтеза (из арахидоновой кислоты) и синтетическим путем. Кристаллические простагландины, обладающие необычайно высокой активностью по сравнению со всеми другими биологически активными веществами, выпускают в форме инъекционных растворов, таблеток, вагинальных лекарств.

Глава XXX

ФИТОПРЕПАРАТЫ

К лекарствам, объединяемым в соответствии с источником их получения в группу фитопрепаратов (от лат. *phyton* — растение), относятся извлечения, получаемые из лекарственного

растительного сырья. В зависимости от его свойств различают препараты из свежих растений и препараты из высушенного растительного сырья. Изготовление фитопрепаратов производится в соответствующих цехах химико-фармацевтических заводов, фармацевтических фабрик и производств.

ПРЕПАРАТЫ ИЗ СВЕЖИХ РАСТЕНИЙ

Исследования в области экстрагирования лекарственного растительного сырья показывают, что действующие вещества ряда растительных материалов во время сушки и последующего хранения подвергаются изменениям в результате протекающих в них процессов ферментативного расщепления, испарения, взаимодействия с кислородом воздуха и т. д. Например, согласно данным ВИЛР, по истечении годичного срока хранения биологическая активность травы ландыша уменьшается на 77%, желтушника — на 100%, содержание алкалоидов в листьях дурмана — на 30%, содержание эфирного масла в корнях валерианы — на 50% и т. д.

Современные препараты из свежих растений делятся на две группы: соки и извлечения.

СОКИ СВЕЖИХ РАСТЕНИЙ

Соки свежих растений подразделяются на натуральные и сгущенные.

Натуральные (несгущенные) соки. Получение этих препаратов не отличается сложностью. Мытый и обсушенный на воздухе свежесобраный растительный материал измельчают на вальцах и траворезках. Полученную кашку подвергают прессованию под высоким давлением. Если материал беден соком, то до прессования его мацерируют спиртом. Полученный после прессования сок богат белками и ферментами, а потому неустойчив. Для стабилизации его обрабатывают крепким спиртом, осаждающим белковые, пектиновые и слизистые вещества, или с целью инактивации последних подвергают быстрому нагреванию до 75—78°C с последующим быстрым охлаждением. После подобных обработок сок отстаивают и фильтруют или центрифугируют. Осветленный сок обычно консервируют спиртом и хлорэтаном и подвергают стандартизации.

Суккудифер (Succudiferum). Консервированный сок из свежих листьев ржавой наперстянки, частично очищенный от балластных веществ. Прозрачная красно-бурая жидкость горького вкуса, кислой реакции со своеобразным запахом. Содержит 15% спирта и 0,3% хлорэтана. В 1 мл содержится 6 ЛЕД. Выпускается во флаконах вместимостью 25 мл, сохраняется как препарат списка Б.

Сукрадбел (Sucradbelum). Консервированный сок из свежих корней красавки. Прозрачная буро-красная жидкость горького вкуса со своеобразным запахом. Содержит 0,13—0,15% суммы алкалоидов, 15% спирта и 0,3% хлорэтана. Выпускается во флаконах вместимостью 30 мл. Препарат списка Б, сохраняется в темном месте.

Сок подорожника (Succus Plantaginis). Предложен ВИЛР в 1959 г. Представляет собой смесь соков из свежих листьев подорожника большого и надземной части подорожника блошного, консервированную 20% спиртом, 0,15% натрия метабисульфита и 0,3% хлорэтана. Прозрачная жидкость бурого цвета, кислотатосолоноватого вкуса с ощущением жгучести. Запах слабый, своеобразный, с легким ароматом. Содержит гликозид аукубин, витамин К, аскорбиновую кислоту, каротин, горькие и дубильные вещества. Выпускается во флаконах вместимостью 500 и 1000 мл.

Сок алоэ (Succus Aloes). Сок из свежих листьев алоэ древовидного. Содержит 20% спирта и 0,5% хлорэтана. Выпускается во флаконах вместимостью 100 мл.

Сгущенные соки. Производятся путем сгущения извлечений из свежего растительного материала в вакуум-выпарных аппаратах.

Экстракт клюквы (Extractum Oxycocci). Получают путем сгущения перебродившего сока ягод клюквы. Брожение необходимо для удаления пектиновых веществ, которыми клюква очень богата. Сок содержит до 10% сухих веществ (в том числе витамин Р), 3,6% сахаров и 3,25% лимонной кислоты. Густоватая, в тонких слоях прозрачная жидкость темно-красного цвета, слабого своеобразного запаха, очень кислого и слегка вяжущего вкуса.

К этой же группе препаратов можно отнести сок капусты сухой (Succus Brassicae siccam), получаемый путем отжатия и последующей распылительной сушки свежего сока капусты белокочанной. Сухой сок смешивают с молочным сахаром в соотношении 1:1. Основным действующим веществом является метилметионинсульфония хлорид (витамин U).

ИЗВЛЕЧЕНИЕ ИЗ СВЕЖИХ РАСТЕНИЙ

В тех случаях, когда свежий растительный материал содержит мало сока, его прессование с целью получения соковых препаратов оказывается малоэффективным. Для таких растений применяют метод извлечения с предварительной мацерацией — настаиванием на спирте по принципу старых алкоголатур.

Настаивание свежего растительного сырья осуществляют после его тщательного измельчения (превращения в кашку) на спирте в течение 7—14 сут с периодическим энергичным

перемешиванием содержимого мацерационных баков. После окончания настаивания мацераты сливают, отфильтровывают, остатки отжимают на прессе и отжатый сок присоединяют к осветленной вытяжке. После отстаивания в течение 2—3 нед при температуре не выше 8°C вытяжки вновь отфильтровывают от выпавшего на холоде осадка, после чего они становятся пригодны к употреблению.

Современная номенклатура извлечений из свежих растений представлены в основном препаратами сердечных гликозидов, витаминов и фитонцидными препаратами.

Препараты гликозидов. Кардиовален (Cardiovalenum). Представляет собой смесь сока из свежей травы желтушника серого (17 частей), адонизиды (30 частей), настойки свежих корневищ и корней валерианы (46,9 части), жидкого экстракта плодов боярышника (2 части), камфоры (0,4 части), натрия бромида (2 части), этилового спирта 96% (1,6 части) и хлорэтана (до 0,25%). Солоновато-горькая жидкость светло-бурого цвета с запахом камфоры и валерианы. 1 мл соответствует 45—55 ЛЕД. Выпускается во флаконах темного стекла по 10—15 и 25 мл. Относится к списку Б.

В число препаратов гликозидов из свежих растений входят также сухие экстракты желтушника (в 1 г 800 ЛЕД) и кендыря (в 1 г 1100 ЛЕД), которые следует рассматривать как гликозидсодержащие концентраты указанных растений.

Препараты витаминов включают спиртоочищенный концентрат черной смородины (содержит витамин Р), концентрат хвои (содержит витамин С) и экстракт грецкого ореха (незрелого, содержит витамин С). Спиртоочищенные концентраты витаминов получают после обработки водного концентрата спиртом и упаривания его в вакуум-выпарном аппарате после предварительного удаления осажденных пектиновых и балластных веществ.

Фитонцидные препараты. В 1928 г. советский биолог Б. П. Токин установил, что некоторые высшие растения на определенной стадии созревания содержат вещества, губительно действующие на бактерии и другие простейшие. Ученый назвал их фитонцидами, что аналогично понятию «растительные антибиотики».

Настойка чеснока (Tinctura Allii sativi). Приготавливается мацерацией свеженстолченных или измолотых на мясорубке луковичек чеснока на 90% спирте в соотношении 1:5. Препарат представляет собой прозрачную желтовато-зеленую жидкость с характерным чесночным запахом. Выпускается во флаконах вместимостью 50 и 100 мл.

Аллилсат (Allilsatum) — спиртовое извлечение из луковичек чеснока, в которое добавлены эфирные масла: тминное, укроп-

ное и мятное (по 0,03% каждого). Извлечение готовят на 90% спирте в соотношении 1:3. Препарат представляет собой зеленовато-желтую жидкость с чесночным запахом. Выпускается во флаконах вместимостью 30 мл.

Аллилглицер (Allilglycerum). Сгущенный спиртовой экстракт лука, смешанный в равных объемах со стерильным глицерином. Препарат представляет собой красно-бурю жидкость густоватой консистенции со слабым запахом лука. Выпускается во флаконах вместимостью 100 мл.

Аллилчеп (Allilcerum). Жидкий экстракт лука, получаемый с помощью 60—70% спирта настаиванием. Представляет собой прозрачную жидкость желтого или зеленого цвета с запахом лука. Выпускается во флаконах вместимостью 50 мл.

ПРЕПАРАТЫ ИЗ ВЫСУШЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Подавляющее большинство фитопрепаратов получают из лекарственного растительного сырья, подвергнутого сушке с соблюдением условий, которые исключают разрушение содержащихся в них биологически активных веществ. Использование высушенного сырья несравнимо более удобно, поскольку сухое сырье может быть заготовлено впрок и сохраняться длительное время (1 год и более), что позволяет обеспечивать им фармацевтические предприятия круглогодично. Последнее обстоятельство весьма важно с точки зрения организации плановой бесперебойной работы. Высушенное лекарственное растительное сырье на складах и предприятиях должно находиться в условиях, исключающих его отсыревание и порчу, для чего его периодически подвергают проверке.

Лекарственное растительное сырье является ценнейшим источником огромного числа высокоэффективных лекарств, поэтому вопросам его изучения, сбора, сушки, хранения и переработки уделяется в нашей стране большое внимание. Наиболее крупные исследования в этом направлении проводятся в Пятигорском фармацевтическом институте, ВИЛР, Институте фармакохимии АН Грузинской ССР и других учреждений. К экстракционным фитопрепаратам из высушенного сырья относятся настойки, экстракты и максимально очищенные препараты.

Настойки (tincturae)

Настойки представляют собой прозрачные жидкие спиртовые или спиртоэфирные извлечения из растительного сырья, получаемые без нагревания и удаления экстрагента. Как явствует из этого определения, настойки никогда не готовят на воде и никогда не подвергают сгущению путем упаривания.

Настойки — старейшая категория спиртовых извлечений, появившихся вскоре после открытия спирта и способов его полу-

чения (XIV век). Их название происходит от латинского слова *tingere* — намачивать, окрашивать. Настойки всегда занимали значительное место в каталоге официальных препаратов. Например, в Фармакопею I (1866) было включено 70 наименований настоек, в Фармакопею VI (1910) — 42, а в ГФVII (1925) — 35 наименований. ГФХ нормирует получение 10 настоек, им посвящена общая статья № 684. Остальные вырабатываемые фармацевтической промышленностью настойки нормируются ГФIX или МРТУ.

Технология настоек

Настойки изготовляют тремя способами: настаиванием, перколяцией и растворением экстрактов. При изготовлении настоек, содержащих сильнодействующие вещества, из 1 части сырья по массе получают 10 объемных частей настойки (т. е. их готовят в соотношении 1 : 10). В случае изготовления не-сильнодействующих настоек это соотношение равно 1 : 5. В отдельных случаях в соответствующих статьях предусмотрено иное соотношение исходного растительного сырья и готовой настойки. Настойки должны обладать запахом и вкусом, характерным для сырья, из которого их получают.

Для настоек и для подавляющего большинства других фито-препаратов характерна следующая технологическая схема: первая стадия — экстракция, вторая — очистка, третья — стандартизация.

Экстракция. К экстракционным способам получения настоек относятся настаивание и его усовершенствованные разновидности, а также перколяция.

Настаивание (мацерация). Это наиболее простой способ получения извлечений, в течение многих лет являвшийся основным методом изготовления настоек.

По правилам классической фармацевтической технологии настаивание осуществляют следующим образом. Высушенное и соответствующим образом измельченное сырье заливают в закрывающемся сосуде (настойнике) рассчитанным количеством экстрагента и настаивают при 15—20 °С при периодическом перемешивании в течение 7 сут, если специально не указан иной срок. Затем образовавшуюся вытяжку сливают, оставшееся в настойнике сырье тщательно отжимают с помощью пресса, промывают небольшим количеством чистого экстрагента и вновь отжимают, после чего отжатые вытяжки объединяют с основой.

В качестве экстрагента используют этиловый спирт различной концентрации, зависящей главным образом от свойств экстрагируемого сырья. Концентрацию экстрагента всегда подбирают таким образом, чтобы он в максимальной степени извлекал действующие и в минимальной — балластные вещества.

Метод настаивания в представленном виде весьма несовершенен и имеет ряд недостатков. Во-первых, при классическом настаивании скорость диффузионного обмена невелика, что заставляет проводить процесс длительное время. Во-вторых, настаивание сопровождается значительными потерями на диффузии и испарением экстрагента. Наконец, большую трудность вызывает операция перемешивания, поскольку набухшая растительная масса на дне настойника так слеживается, что поднять со дна ее можно лишь с помощью мешалки с прочными, наклонно расположенными лопастями. В силу указанных причин подобный способ настаивания перестал отвечать задачам интенсификации производства и в настоящее время крайне редко используется для единичных настоек.

Большое распространение получили методы так называемой динамической мацерации:

1) мацерация с циркуляцией экстрагента (образующуюся вытяжку периодически сливают из нижней части настойки и заливают в него сверху);

2) дробная мацерация (экстрагент делят на порции и сырье заливают этими порциями последовательно);

3) центробежная экстракция (осуществляется при помощи фильтрующей центрифуги и заключается в прохождении экстрагента сквозь располагающийся по периферии слой растительного сырья);

4) вихревая экстракция, или турбоэкстракция (способ основан на вихревом перемешивании смеси сырья и экстрагента при помощи турбинной мешалки со скоростью 8000—13 000 об/мин при одновременном измельчении сырья);

5) ультразвуковая экстракция (сочетание мацерации с обработкой смеси сырья и экстрагента ультразвуком).

Указанные методы позволяют существенно сократить стадию экстрагирования (до нескольких часов и даже минут) в процессе получения настоек.

Перколяция (вытеснение) как способ получения извлечений предложен значительно позже настаивания — в 1833 г. французом Рабике. Он заключается в непрерывной фильтрации экстрагента с заданной скоростью сквозь слой извлекаемого сырья (термин «перколяция» произошел от латинского слова *percolare*, что означает «процеживать»). При этом извлекаемые (экстрактивные) вещества переходят из сырья в экстрагент в результате их растворения и диффузии.

Для перколяции высушенное и измельченное растительное сырье смачивают небольшим (равным) количеством экстрагента, выдерживают в таком состоянии 4—6 ч (за это время осуществляются капиллярная пропитка сырья экстрагентом и образование концентрированного сока), после чего укладывают порциями в перколятор — емкость, в которой осуществляют

ется процесс перколяции. Тщательно уложенное в перколяторе сырье заливают доверху экстрагентом и оставляют на 1—2 сут. Этот период необходим для создания плотного однородного слоя экстрагируемого материала без воздушных «мешков» (пустот), мешающих нормальному течению процесса перколяции.

По окончании настаивания открывают нижний, спускной край перколятора, регулируя его таким образом, чтобы из перколятора за 1 ч поступала вытяжка, равная $\frac{1}{24}$ или $\frac{1}{48}$ части рабочего объема перколятора. При такой скорости прохождения (процеживания) сквозь растительный материал экстрагент успевает в максимальной степени обогатиться извлекаемыми веществами. Для постоянного получения вытяжки в перколятор сверху подают чистый экстрагент со скоростью, равной скорости истечения вытяжки. Перколяцию продолжают до получения требуемого объема настойки.

Очистка настоек. Полученные настаиванием или перколяцией вытяжки представляют собой мутные жидкости с большим или меньшим количеством взвешенных частиц, требующие обязательной очистки. Очистка настоек сводится к их отстаиванию при температуре не выше 8°C в течение нескольких суток. В этих условиях из вытяжек выпадают осадки в основном балластных веществ, которые отфильтровывают. Для цели фильтрования могут быть использованы разнообразные фильтры, за исключением работающих под вакуумом, в которых происходит интенсивное испарение спирта.

Стандартизация настоек. Ценность настоек как лекарств должна определяться по количеству действующих веществ или по другим объективным показателям. Между тем длительное время доброкачественность большинства настоек определялась только по величине сухого остатка (комплекс всех извлеченных веществ — действующих и балластных) и по содержанию спирта.

Большое внимание вопросу стандартизации настоек стали уделять со времени выхода ГФVIII. В настоящее время в большинстве настоек содержание действующих веществ определяют химически (настойки, содержащие дубильные вещества, алкалоиды, эфирные масла, органические кислоты и ряд других веществ) или биологически (настойки, содержащие гликозиды сердечной группы и горькие вещества). В случае необходимости настойки доводят до требуемого содержания действующих веществ или до соответствующей активности (выражаемой в единицах действия ЕД) прибавлением чистого экстрагента или настойки с другим (большим) содержанием действующих веществ.

Наряду с обязательным определением содержания действующих веществ настойки подвергают испытаниям по общим методам: проверке органолептических признаков, анализу содер-

жания спирта, величины сухого остатка и количества тяжелых металлов.

Получение настоек растворением экстрактов. Небольшую группу настоек готовят растворением готовых экстрактов в спирте соответствующей концентрации. Этот способ изготовления настоек, являющийся, как и описанные выше методы, официальным, применяется в тех случаях, когда растительное сырье по тем или иным причинам не может быть подвергнуто экстрагированию методами, характерными для получения настоек, но может экстрагироваться методами, применяющимися при производстве экстрактов.

Методом растворения готовят следующие настойки: настойку чилибухи (ГФХ, статья № 693) (сухой экстракт чилибухи растворяют в 70% спирте), настойку сабура (сухой экстракт сабура растворяют в 40% спирте).

К этой группе настоек относятся также эликсиры, представляющие собой совместные растворы экстрактов или настоек с другими лекарственными веществами (эликсир грудной или лакричный).

Хранение. Настойки хранят в хорошо закупоренных бутылках в защищенном от света прохладном месте. Выпадающие с течением времени осадки отфильтровывают. Если после проверки качества настойки соответствуют установленным требованиям, они считаются годными к употреблению.

Экстракты (extracta)

Экстракты — это концентрированные вытяжки из растительного сырья, очищенные от балластных веществ.

Как и настойки, экстракты составляют значительную группу лекарств, получаемых экстрагированием растительных материалов. В Фармакопее I (1866) насчитывалось 55 наименований экстрактов всех типов, в Фармакопее IV (1910) — 34, в ГФVIII (1925) — 32. Существенному пересмотру номенклатура экстрактов подверглась при составлении ГФVIII (1946), в которой группа экстрактов в количественном отношении увеличилась до 37 наименований. Такое увеличение произошло в результате исключения из номенклатуры 7 экстрактов, вырабатываемых из импортного сырья, и включения 12 новых, сырьем для которых явились лекарственные растения, произрастающие в нашей стране. По ГФIX (1961) официальными являлись 26, по ГФХ (1968) — 13 препаратов. В ГФХ им посвящена общая статья № 253. Экстракты, не включенные в фармакопею, нормируются ГФIX и МРТУ.

По консистенции различают экстракты жидкие (Extracta fluida), экстракты густые (Extracta spissa) и экстракты сухие (Extracta sicca).

Характерной особенностью жидких экстрактов является то, что независимо от состава исходного сырья их готовят в соотношении 1:1, т. е. из 1 части сырья по массе получают 1 объемную часть жидкого экстракта.

В качестве экстрагента при получении жидких экстрактов применяется только этиловый спирт различной концентрации, чаще всего 70%. В отличие от настоек, которые являются разбавленными вытяжками, жидкие экстракты представляют собой высококонцентрированные извлечения, так как способы их получения специально подбирают таким образом, чтобы по возможности полнее (практически нацело) извлечь действующие вещества из сырья.

Спиртовые экстракты как извлечения являются дальнейшим развитием настоек; их появление связано с именем Парацельса.

Способы получения жидких экстрактов. При производстве жидких экстрактов применяются способы перколяции, реперколяции и противоточной экстракции.

Перколяция. Сущность перколяции при получении жидких экстрактов та же, что и при получении настоек. Принципиальным отличием является тот факт, что если настойки при перколяции получают *до требуемого объема*, то перколяцию при получении экстрактов осуществляют *до полного истощения сырья*. С этой целью количество используемого для получения экстракта экстрагента увеличивают в 7—9 раз по отношению к количеству экстрагируемого сырья. При проведении процесса перколяции вначале собирают 85 объемных частей вытяжки из каждых 100 частей по массе растительного материала. Последующие извлечения собирают в другой приемник до полного израсходования всего экстрагента и истощения материала. Эту вторую вытяжку выпаривают в вакуум-выпарном аппарате (при температуре 50—60°C) до 15 объемных частей, после чего она приобретает густую консистенцию, и объединяют ее с первыми 85 частями вытяжки, не подвергшейся тепловому воздействию. Если необходимо, к полученному таким образом суммарному извлечению добавляют чистый экстрагент, так, чтобы получилось 100 объемных частей жидкого экстракта.

До выхода ГФVIII перколяция являлась единственным официальным способом получения жидких экстрактов. В настоящее время она применяется редко.

Реперколяция. Предложенный в 1866 г. американцем Скиббом метод реперколяции претерпел за годы своего применения множество изменений и не раз подвергался различным усовершенствованиям. Сущность метода заключается в том, что исходное сырье делят на несколько частей и каждую по-

следующую часть экстрагируют вытяжкой, полученной из предыдущей части. В итоге может быть довольно быстро получен концентрированный продукт, отвечающий соотношению 1:1, без упаривания или почти без упаривания (в зависимости от разновидности метода) вытяжки.

При осуществлении метода реперколяции наиболее концентрированная вытяжка всегда поступает на наименее истощенное сырье, поэтому к концу процесса она насыщается действующими веществами в высокой степени. В нашей стране химико-фармацевтические предприятия и фармацевтические фабрики широко используют реперколяцию в модификации по Чулкову, предусматривающую экстракцию в батарее перколяторов по принципу противотока. Особенности этого метода являются непрерывность и достаточно высокая производительность процесса, причем при наличии, например V перколяторов в батарее, готовую вытяжку получают на 6-й день после начала работы из последнего перколятора, а следующую порцию готового продукта получают в течение каждого последующего дня из перколятора, который в этот день является хвостовым. Необходимо подчеркнуть, что метод Чулкова является рентабельным лишь на достаточно крупных предприятиях в условиях непрерывного процесса. При необходимости получить небольшие партии жидких экстрактов более выгоден обычный перколяционный метод с выпариванием вторичной вытяжки.

Противоточная экстракция. Представляет собой интенсифицированный метод экстракции, заключающийся во взаимном перемещении сырья и экстрагента навстречу друг другу. Такое перемещение осуществляется с помощью ленточных, шнековых и других механизмов, в которых наряду с перемещением сырья происходит также его перемешивание. Аппаратура для противоточного экстрагирования является более сложной, чем обычные перколяторы, но в то же время она и более совершенна. Так, в частности, дисковый диффузор, разработанный А. Г. Натрадзе и М. Д. Рязановой и пружинно-лопастной экстрактор конструкции Г. А. Моцневского и П. Т. Родионова позволяют не только осуществлять непрерывную работу, но и механизировать процессы загрузки и выгрузки.

Очистка вытяжек. Вытяжки, полученные указанными выше методами, насыщены не только действующими, но и значительными количествами балластных веществ, извлеченных из растительного сырья. С целью освобождения от них жидкие экстракты независимо от способа получения отстаивают в течение нескольких дней при температуре не выше 8°C (лучше в присутствии адсорбентов), после чего подвергают фильтрованию через фильтры-прессы или центрифугированию. Отстаивание при пониженной температуре и добавление адсорбентов преследуют цель максимальной очистки экстракта от балласт-

ных веществ. После такой операции жидкие экстракты становятся более устойчивыми к колебаниям температуры во время их транспортировки и хранения.

Густые экстракты

Густые экстракты представляют собой вязкие, обычно не выливающиеся из сосуда массы с содержанием влаги не более 25%. Их весьма густая консистенция обусловлена тем, что большая часть экстрагента из густого экстракта удаляется с помощью вакуумной выпарки. Таким образом, густой экстракт — это не только высококонцентрированная, но и сгущенная вытяжка.

В силу своей высокой вязкости они являются прекрасными связывающими веществами при производстве пилюль (по Фармакопее США 1965 г. они так и называются — пилюльные экстракты).

Густые экстракты обладают следующей особенностью: в сухом воздухе подсыхают и превращаются в твердые массы, во влажном — отсыревают и плесневеют. По этой причине их следует сохранять в герметической упаковке. Густая консистенция экстрактов требует определенных приемов отвешивания при их использовании для приготовления лекарств.

В качестве экстрагента при получении густых экстрактов применяют горячую или холодную воду (последнюю обычно с добавлением хлороформа, раствора аммиака), этиловый спирт разной концентрации, эфир.

С помощью воды обычно извлекают горькие (трифоль и др.) горько-ароматические (полынь, одуванчик) и сладкие (солодка) вещества. Этиловый эфир применяют для получения officinalного препарата — экстракта мужского папоротника густого (ГФХ, статья № 257). Большинство экстрактов получают при помощи спирта концентрации от 20 до 70%.

Способы получения. Производство густых экстрактов состоит из трех основных стадий: 1) получения вытяжки, 2) очистки вытяжки от балластных веществ, 3) выпаривания (сгущения) вытяжки.

Получение вытяжки при использовании в качестве экстрагента воды осуществляется в основном методом бисмацерации (двойного настаивания), заключающимся в настаивании сырья сначала с первой порцией экстрагента, составляющей $\frac{5}{8}$ его общего объема, вливании первой вытяжки и последующем настаивании с оставшимся количеством экстрагента, после чего обе вытяжки объединяют. Очень редко водные густые экстракты получают перколяцией (полынь).

Спиртовые вытяжки, как и в случае жидких экстрактов, получают методами перколяции, реперколяции и противоточного экстрагирования.

Густой экстракт мужского папоротника с помощью эфира получают циркуляционным методом извлечения в аппарате Сокслета.

Очистка. Очистку водных вытяжек, содержащих значительное количество балластных веществ, осуществляют кипячением в присутствии адсорбентов (талька, каолина, бентонитов, порошка целлюлозы), поглощающих смолы, пигменты, слизи, белки и другие вещества, коагулирующие в результате кипячения. Широко практикуется спиртоочистка водных вытяжек. Она заключается в упаривании вытяжки под вакуумом до приблизительно $\frac{1}{3}$ объема с добавлением 96% спирта в количестве 2 частей по отношению к упаренной вытяжке. Все тщательно перемешивают и оставляют на несколько дней при температуре не выше 8°C, при этом спирт хорошо осаждает многие балластные вещества. Образовавшийся осадок отделяют фильтрованием или центрифугированием, а спирт отгоняют.

Спиртовые вытяжки очищают отстаиванием при пониженной температуре, эфирные экстракты очистке не подлежат.

Очищенные вытяжки подвергают выпариванию (сгущению) в вакуум-выпарных установках при температуре 50—60°C до надлежащей густоты. Если сгущают вытяжку спиртовую или прошедшую спиртоочистку, то сначала отгоняют спирт, не включая вакуума, и лишь после отгона его основного количества включают вакуумный насос.

Сухие экстракты

Сухие экстракты — это высушенные извлечения из лекарственного растительного сырья, представляющие собой порошки или легкие губчатые массы, без труда превращаемые в порошок. Содержание влаги в сухих экстрактах не более 5%.

Получение и очистка вытяжек для последующего изготовления сухих экстрактов не отличаются от таковых при производстве густых экстрактов. Дополнительной стадией при получении сухих экстрактов является высушивание сгущенной вытяжки в вакуум-вальцовый сушилке или сушка несгущенной вытяжки в распылительной сушилке.

Сухие экстракты выпускаются как в чистом виде (сухие экстракты крушины, бессмертника, сабура, ревеня, солодкового корня, синюхи), так и в смеси с разбавителями — молочным сахаром, глюкозой, магнезией карбонатом основным и др. (сухие экстракты красавки, чилибухи, рвотного корня). Последние добавляют для того, чтобы содержание в экстракте действующих веществ находилось в строго определенных пределах.

Сухие экстракты являются наиболее рациональным типом экстрактов. Количество их непрерывно растет, несмотря на относительно сложность производства.

Экстракты для получения настоев и отваров (экстракты-концентраты)

Под концентратами понимается особая группа экстрактов, основное назначение которых заключается в том, чтобы служить исходными материалами для приготовления аптечных извлечений — настоев и отваров.

Как уже отмечалось, благодаря им трудоемкие операции по получению настоев и отваров в аптеке, занимающие с остыванием и процеживанием до 2 ч, превращаются в быстрое и простое растворение соответствующего концентрата в воде.

Экстракты для приготовления настоев и отваров — это спиртовые жидкие или сухие извлечения. В принципе они ничем не отличаются от обычных жидких или сухих экстрактов, за исключением соотношений, в которых они готовятся, и концентрации применяемого в качестве экстрагента спирта.

Экстракты-концентраты готовят, как правило, в соотношении 1:1 или 1:2, а в отдельных случаях — 1:5 или 1:10, жидкие концентраты — в соотношении 1:2. На этом основании при приготовлении из них настоев или отваров вместо прописанного по рецепту количества лекарственного сырья берут двойное (по объему) количество концентрата, которое разбавляют соответствующим количеством воды. Сухие концентраты готовят, как правило, в соотношении 1:1. При изготовлении настоев и отваров из сухих концентратов вместо прописанного количества сырья берут равное (по массе) количество концентрата и растворяют его в соответствующем объеме воды.

В качестве экстрагента при получении экстрактов для приготовления настоев и отваров используют растворы спирта низких концентраций (20—30%), чтобы по составу экстрагируемых веществ приблизить эти извлечения к аптечным водным извлечениям.

При стандартизации сухие концентраты разбавляют водорастворимыми, но не гигроскопичными веществами, чтобы они быстро и без осадка растворились в воде.

Стандартизация и хранение экстрактов

Основным признаком доброкачественности экстрактов в соответствии с требованиями ГФХ является надлежащее содержание в них действующих веществ. Последние определяют химическими или в редких случаях биологическими методами.

Помимо обязательного определения количества действующих веществ, экстракты также анализируют по следующим показателям. В жидких экстрактах определяют содержание спирта или его плотность (в случаях, когда спирт неопределяем), сухой остаток и тяжелые металлы, в сухих и густых экстрактах — содержание влаги и тяжелые металлы.

С целью разбавления применяют для жирных экстрактов соответствующий экстрагент, для густых — декстрин, свекловичный сахар или патоку, близкую по содержанию влаги к консистенции густых экстрактов, для сухих — молочный сахар, декстрин и другие вещества.

Хранят экстракты в хорошо укупореженных сосудах в защищенном от света месте, жидкие и густые экстракты — при температуре 12—15°C. Сухие экстракты хранят в герметически закрытых сосудах. Гигроскопические густые экстракты хранят в герметически закрытых широкогорлых банках вместимостью 30, 50 и 100 г.

Осадки, выпадающие с течением времени в жидких экстрактах, отфильтровывают, и, если после проверки качества экстракты соответствуют установленным требованиям, их считают годными к применению.

Масляные экстракты (медицинские масла)

К группе экстракционных фитопрепаратов могут быть отнесены также масляные экстракты (*Extracta oleosa*), или медицинские масла (*Olea medicata*), представляющие собой извлечения из лекарственного растительного сырья, полученные с помощью масла как экстрагента.

Масляные экстракты довольно широко встречались в номенклатуре лекарств прошлых веков. Их получали из алкалоидных (белена, дурман, красавка, болиголов), эфиромасличных (донник, ромашка аптечная, тополевы почки, полынь) и других растений путем настаивания мелко изрезанного сырья на оливковом или кунжутном масле, нагретом до 60—70°C. Предварительно (за 1—2 сут) сырье замачивали спиртом или смешивали с раствором аммиака.

Эта технология сохранилась и в настоящее время. Для экстракции лекарственного сырья применяют растительные масла: подсолнечное, соевое, арахисовое. Полученную масляную вытяжку охлаждают, сливают в отстойник, одновременно процеживая через марлю, а остаток пропитанного маслом сырья отжимают под прессом, лучше всего гидравлическим. Отжатую вытяжку сливают в тот же отстойник. После отстаивания в течение 48 ч экстракт фильтруют через ткань или двойной слой марли в стеклянные баллоны.

Масляные экстракты можно получать и перколяционным методом, используя в качестве экстрагента 70% спирт, содержащий 1% раствор аммиака. Спиртовое извлечение фильтруют, смешивают с равным количеством подсолнечного масла, отгоняют спирт под вакуумом, разбавляют полученный концентрат подсолнечным маслом до требуемой концентрации, отстаивают и фильтруют.

Номенклатура масляных экстрактов невелика и включает следующие наименования:

1) масляный экстракт белены (*Extractum Hyoscyami oleosum s. Oleum Hyoscyami*);

2) масляный экстракт дурмана (*Extractum Stramonii oleosum s. Oleum Stramonii*);

3) масляный экстракт зверобоя (*Extractum Hyperici oleosum s. Oleum Hyperici*);

4) масляный экстракт сушеницы (*Extractum Gnaphalii oleosum s. Oleum Gnaphalii*);

5) каротолин (*Carotolinum*) — масляный экстракт шиповника.

Масляные экстракты белены и дурмана применяют в форме линиментов как болеутоляющие средства при невралгических и ревматических болях. Масляный экстракт зверобоя используют при изготовлении мазей, применяемых при перевязке ран или для втираний. Масло сушеницы и каротолин применяют путем накладывания на пораженные участки салфеток, пропитанных указанными маслами.

Масляные экстракты выпускают во флаконах вместимостью 50, 100 и 250 мл. Хранят в прохладном, защищенном от света месте при температуре не выше 20 °С.

Максимально очищенные фитопрепараты

Максимально очищенные фитопрепараты — это группа экстракционных лекарств из растительного сырья, содержащих комплекс действующих веществ в их нативном (природном) состоянии, максимально освобожденных от балластных веществ.

Их появление в конце XIX века в Германии (первым препаратом этой группы, получившим признание терапевтов, был дигапурат, предложенный Готлибом), а затем во Франции было обусловлено широко распространенной в то время тенденцией перейти от обычных экстракционных лекарств к индивидуализированным действующим веществам лекарственных растений. Особенно горячими поборниками этого направления были проф. Бухгейм и его школа в Германии, достигшие в то время значительных успехов в области изыскания чистых индивидуальных действующих веществ из растительного сырья. Однако вскоре клиническая практика показала, что чистые вещества далеко не равноценны экстракционным лекарствам и в ряде случаев не могут их заменить. Диапазон терапевтического действия чистых действующих веществ оказался более узким, чем экстракционных фитопрепаратов (называвшихся в то время галеновыми), а токсичность — более высокой.

Таким образом, выделение максимально очищенных фитопрепаратов по сути явилось новым направлением в технологии

лекарств, целью которого, с одной стороны, являлось выделение не индивидуальных, а комплекса действующих веществ, с другой — их максимальная очистка от сопутствующих и балластных веществ.

В дореволюционной России не существовало производства максимально очищенных (или новогаленовых, как их называли в то время) препаратов. Страна потребляла лишь импортные лекарства этой группы. Отечественное производство максимально очищенных препаратов было налажено лишь после Великой Октябрьской социалистической революции. Его основоположником был проф. О. А. Степун (ВНИХФИ), предложивший в 1923 г. рецептуру получения первого советского максимально очищенного препарата — адонилена. В настоящее время научно-исследовательские работы в этой области ведутся в ВИЛР, ВНИХФИ, Институте фармакохимии АН Грузинской ССР.

Технология максимально очищенных препаратов сложнее технологии других фитопрепаратов, поскольку из полученных вытяжек необходимо удалить балластные вещества, не затронув при этом терапевтически ценных компонентов. Для удаления балластных веществ наряду с методами, характерными для очистки других фитопрепаратов (спиртоочистка, денатурация), применяются своеобразные, типичные только для производства максимально очищенных препаратов методы. К ним относятся: 1) фракционированное осаждение, достигаемое сменой растворителя, высаливанием, осаждением балластных веществ солями тяжелых металлов; 2) жидкостная экстракция, в основе которой лежит переход вещества из одной жидкости в другую, не смешивающуюся с первой; 3) сорбция — поглощение вещества на поверхности какого-либо сорбента.

Для получения вытяжки из лекарственного растительного сырья в технологии максимально очищенных препаратов наиболее широко применяются методы противоточной и циркуляционной экстракции, которые позволяют с наименьшей затратой времени и растворителей получить достаточно концентрированные вытяжки без использования дополнительных технологических стадий (в частности, сгущения упариванием под вакуумом). В последние годы находит применение быстро выполнимый и эффективный метод ультразвуковой экстракции, основанный на обработке залитого экстрагентом сырья с помощью ультразвука.

Экстрагены при производстве максимально очищенных препаратов также являются специфическими. Их основное назначение — избирательно извлечь комплекс действующих веществ, не извлекая при этом балластные вещества, или, наоборот, извлечь только последние, чтобы после их удаления из сырья можно было получить необходимые действующие вещества.

В связи с этим процесс экстракции осуществляется не одним, а несколькими растворителями на отдельных стадиях технологического процесса или смесью растворителей, например, таких, как хлороформ и спирт (экстрагент, предложенный Ф. Д. Зильберг для извлечения гликозидов сердечной группы).

Максимально очищенные препараты выпускаются биологически или химически стандартизованными, т. е. с содержанием определенного количества единиц действия или действующих веществ в 1 г или 1 мл, в виде разнообразных лекарственных форм: растворов, применяемых внутрь в виде капель, таблеток, инъекций. Для повышения стабильности к максимально очищенным препаратам добавляют небольшие количества антимикробных средств (спирт, хлорэтон, глицерин).

Растворы для приема внутрь отпускают в склянках из оранжевого стекла, плотно закупоренных, а препараты для инъекционного введения — в ампулах.

Номенклатура отдельных препаратов

Адонизид (Adonisidum). Официальный (ГФХ) максимально очищенный препарат из травы горичвета весеннего, предложенный Ф. Д. Зильберг (ВНИХФИ). Извлечение осуществляют в аппарате Сокслета, в качестве экстрагента используют метиленхлорид. Ранее с этой целью принимали типовую смесь, состоявшую из 95 частей хлороформа и 5 частей 95% спирта. Для очистки вытяжки применяют смену экстрагентов и адсорбцию на окиси алюминия.

Адонизид представляет собой прозрачную слегка желтую жидкость своеобразного запаха и горького вкуса. В 1 мл содержится 23—27 ЛЕД. Применяют при недостаточности сердечной деятельности, кровообращении и при вегетативно-сосудистых неврозах.

Кордигит (Cordigitum). Официальный (ГФХ) препарат, получаемый из сухих листьев наперстянки пурпуровой, содержащий сумму гликозидов (дигитоксин, гитоксин и др.). Вытяжку получают настаиванием с использованием в качестве экстрагента 2,5% водного раствора ацетата свинца. Из методов очистки применяют осаждение, жидкостную экстракцию дихлорэтаном в перфораторах с последующей сменой растворителя.

Кордигит — слегка желтоватый аморфный порошок, трудно растворимый в воде и легко растворимый в спирте. Содержит в 1 г 6000—8000 ЛЕД. Выпускается в форме таблеток по 0,0008 г. Как и другие препараты наперстянки применяется при всех степенях хронической сердечной недостаточности (декомпенсации) различного происхождения.

Коргликон (Corglyconum). Официальный (ГФХ) препарат, содержащий сумму гликозидов из листьев ландыша. Слегка желтоватый аморфный порошок, без запаха, горького вкуса,

легко растворимый в спирте, трудно — в воде. Предложен ВНИХФИ. Применяется в виде раствора для инъекций, содержащего 0,6 мг коргликона в 1 мл.

Инъекционный раствор — прозрачная бесцветная жидкость горького вкуса с запахом хлорэтана. В 1 мл содержится 11—16 ЛЕД. Применяется при острой и хронической недостаточности кровообращения.

Эрготал (Ergotalum). Официальный (ГФХ) препарат, представляющий собой смесь фосфатов алкалоидов спорыньи. Порошок светло-серого или серого цвета, слабого своеобразного запаха. Очень мало растворим в воде (лучше — в подкисленной). Выпускается в форме таблеток по 0,0005—0,001 г или 0,05% раствора для инъекций в ампулах по 1 мл. Применяется в акушерско-гинекологической практике.

Препараты биогенных стимуляторов

Биогенные стимуляторы представляют собой комплекс биологически активных веществ животного и растительного происхождения, оказывающих разностороннее стимулирующее воздействие на различные системы и органы макроорганизма. Биогенные стимуляторы образуются в фито- и зооорганизмах в ответ на ряд неблагоприятных внешних воздействий (температура, световое и рентгеновское облучение, воздействие токсических агентов и др.). Впервые биогенные стимуляторы с лечебными целями применил В. П. Филатов в 1913 г., используя копирование на холоду роговиц для пересадки с целью восстановления зрения. Впоследствии В. П. Филатовым и его учениками были испытаны и другие животные и растительные материалы: стекловидное тело и сосудистая оболочка глаза, кожа, печень, селезенка, плацента, мышцы, листья алоэ, агавы, люцерны, гороха и других растений, а также препараты лиманной грязи или пресных озер, торфа, чернозема.

Получение биогенных стимуляторов осуществляют путем настаивания сырья с холодной или горячей водой или перегонкой с водяным паром (биогенные стимуляторы хорошо растворимы в воде и теплостойки). Из лечебных средств, содержащих биогенные стимуляторы, фармацевтической промышленностью вырабатываются следующие препараты: экстракт листьев алоэ (Extracum Aloes), пеллоидин (Peloidinum) — экстракт иловой лечебной грязи, пеллоидодистиллят (Peloidodestillat) — продукт отгонки лиманной грязи и некоторые другие.

Глава XXXI

СИРОПЫ (SIRUPI)

Сиропы — густоватые, прозрачные, сладкого вкуса жидкости для внутреннего употребления, имеющие в зависимости от состава различный вкус из апак (ГФХ, статья № 614). Являясь

концентрированными растворами сахара в воде и фруктовых соках, сиропы обладают приятным сладким вкусом, что делает их незаменимым корригирующим средством, особенно в лекарствах, применяемых в детской практике.

Высокая концентрация сахара, достигающая 65%, придает сиропам вид густоватой вязкой жидкости. При такой концентрации сиропы являются практически насыщенными растворами, высокое осмотическое давление которых полностью предотвращает рост и развитие микроорганизмов. Вследствие этого сиропы не подвержены микробной порче и хорошо сохраняются как сами по себе, так и при наличии в них лекарственных веществ. В то время как водные извлечения из лекарственного растительного сырья подвержены быстрому микробному разложению, те же извлечения, полученные с помощью концентрированного сахарного сиропа, устойчивы при хранении.

Концентрированные растворы сахара обладают восстановительными свойствами в результате образования инвертного сахара, что позволяет сохранять при растворении в сиропе многие легкоокисляющиеся вещества. Этим объясняется хорошая сохранность фруктовых соков, приготовленных с помощью сахарного сиропа.

Для приготовления сиропов применяется сахар высшей очистки — рафинад, содержащий не менее 99,9% сахарозы в пересчете на сухое вещество и не более 0,4% воды. Сахар-рафинад не должен содержать ультрамарина, который может быть причиной порчи сиропов в результате появления сероводорода.

Ассортимент сиропов всегда был обширным в западноевропейских, а также в русских фармакопеех. Так, в начале XX века официальными в России являлись 15 наименований сиропов. В настоящее время номенклатура сиропов уменьшилась до нескольких наименований, а официальным остался лишь один — сироп сахарный (ГФХ, статья № 615).

В зависимости от состава сиропы подразделяются на вкусовые и лекарственные.

ВКУСОВЫЕ СИРОПЫ

Вкусовые сиропы не содержат лекарственных веществ и применяются для получения лекарственных сиропов или как корригирующее средство. Сахарный сироп используется также в таблеточном производстве как склеивающее вещество.

Сахарный сироп (*Sirupus simplex*). Официальный препарат, получаемый растворением сахара в воде при нагревании до 60—70°C, кипячением раствора в течение 20—25 мин с последующим фильтрованием в горячем виде под давлением. Представляет собой прозрачную бесцветную густоватую жидкость без запаха, сладкого вкуса, нейтральной реакции, плотностью 1,308—1,315.

Вишневый сироп (*Sirupus Cerasi*). **Малиновый сироп** (*Sirupus Rubi idaei*). Приготавливают путем растворения 62 частей сахара в 38 частях перебродившего прозрачного ягодного сока с последующим быстрым кипячением и фильтрованием. Представляют собой прозрачные жидкости с цветом, характерным для ягод вишни и малины, приятного запаха, кислото-сладкого вкуса. Плотность сиропов 1,305—1,330.

Мандариновый сироп (*Sirupus Citri unshiu*). Приготавливается путем смешения 15 частей настойки кожуры мандарина с 85 частями сахарного сиропа. Прозрачная жидкость буровато-желтого цвета с характерным ароматным запахом и вкусом мандариновой корки. Плотность 1,220—1,244.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СИРОПЫ

Лекарственные сиропы готовят смешением сахарного сиропа с лекарственными экстрактами, настояками или фруктовыми пищевыми экстрактами, применяя в необходимых случаях нагревание. Полученные сиропы процеживают через плотную ткань или фильтруют через бумажный фильтр и разливают в сухие склянки. Сиропы, приготовляемые при нагревании, фильтруют в горячем виде. Если концентрация сахара в лекарственном сиропе не превышает 50%, к ним для консервации добавляют спирт.

В номенклатуру лекарственных сиропов входят алтейный сироп (*Sirupus Althaeae*), ревенный сироп (*Sirupus Rhei*), сироп рвотного корня (*Sirupus Ipecacuanhae*), солодковый сироп (*Sirupus Glycyrrhizae*), пертуссин (*Pertussinum*), сироп шиповника (*Sirupus fructi Rosae*), холосас (*Cholosasum*), сироп алоэ с железом (*Sirupus Aloes cum ferro*). Пертуссин представляет собой раствор жидкого экстракта тимьяна или чабреца, а также натрия или калия бромида в сахарном сиропе, консервированный спиртом. Холосас — сироп шиповника собачьего, богатого флавоноидами.

Хранят сиропы в наполненных доверху и хорошо закупоренных склянках в прохладном, защищенном от света месте.

Глава XXXII

ПЛАСТЫРИ (EMPLASTRA)

Пластыри — лекарственная форма для наружного применения, обладающая способностью прилипать к коже.

Пластыри являются одной из старейших лекарственных форм. Они применяются как с лечебными, так и со вспомогательными целями (для укрепления повязок, сближения краев ран, с целью защиты от внешних воздействий, маскировки обезображивающих дефектов кожи и т. д.).

Различные твердые пластыри — плотные при комнатной температуре и размягчающиеся, липкие при температуре тела; жидкие пластыри, или кожные клеи, — жидкости, остающиеся на коже после испарения растворителя пленку.

Твердые пластыри в свою очередь делятся на пластыри в массе (обыкновенные) и пластыри намазанные (каучуковые). Первые поступают с фармацевтических предприятий в виде брусков, вторые — намазанные на пластырную ленту (шифон).

В состав обыкновенных пластырей входят соли жирных кислот, жиры, смолы, парафин, церезин, ланолин, вазелин и лекарственные вещества.

Вещества, входящие в состав пластырей, обычно расплавляют, затем смешивают и процеживают. Нерастворимые вещества предварительно измельчают в наимельчайший порошок. Прибавляют их, как и летучие вещества, к расплавленной, процеженной и полустывшей пластырной массе при постоянном помешивании. Готовую смесь выливают в соответствующие формы или намазывают на ткань.

В состав жидких пластырей, как правило, входит спиртовой эфирный раствор нитроцеллюлозы, который, высыхая, образует тонкую и прочную пленку на коже.

Простой свинцовый пластырь (*Emplastrum Plumbi simplex*). Готовят из 10 частей подсолнечного масла, 10 частей очищенного свиного сала, 10 частей окиси свинца и достаточного количества воды. Указанные исходные компоненты подвергают варке в медном котле, при которой протекает реакция омыления с образованием свинцовых солей высших жирных кислот.

Свинцовый пластырь сам по себе не применяется, но входит в состав ряда лекарственных пластырей (ртутного, эпилептического, гуммозного и др.).

Каучуковые пластыри (*Collemplastra*). Представляют собой смесь невулканизированного каучука со смолами, бальзамами, жироподобными и другими веществами. Наличие в массе каучука придает пластырям повышенную липкость, поэтому они часто применяются для укрепления повязок, стягивания краев ран и т. д. К каучуковым пластырям относится липкий пластырь каучуковый намазанный (лейкопластырь), мозольный пластырь (лейкопластырь, в состав которого входят салициловая кислота и сера), перцовый пластырь (лейкопластырь, содержащий густой экстракт стручкового перца, настойку аралии и густой экстракт красавки).

К **кожным клеям** (*Emplastra liquida*) относятся коллодий, мозольная жидкость Новикова, клеол, клей БФ-6.

Пластыри упаковывают вощаную, парафинированную, пергаментную бумагу, целлофан, картонную или иную тару. Хранят пластыри в сухом прохладном месте.

Горчичники (*Sinapismata*) представляют собой прямоугольные листы бумаги размером обычно $8 \times 12,5$ см, покрытые с одной стороны слоем порошка обезжиренных семян горчицы (сарептской и черной). Технологический процесс их заводского изготовления складывается из следующих стадий: 1) приготовления каучукового клея; 2) приготовления горчичной массы (смешения каучукового клея и горчичного порошка); 3) намазывания массы на бумагу; 4) сушки горчичников, разрезывания и укладки в пачки; 5) фасовки и упаковки.

Применение горчичников как раздражающего средства основано на гидролизе гликозида синигрина, находящегося в семенах сарептской и черной горчицы, и освобождении при этом горчичного эфирного масла, раздражающее действие которого обуславливает аллилизотиоцианат. Этот гидролиз быстро протекает лишь при температуре не ниже 37°C , поэтому горчичники непосредственно перед употреблением опускают на несколько секунд в воду при указанной температуре и накладывают на кожу в нужном месте. Через 3—5 мин начинаются покраснение и жжение кожи.

Пачки горчичников хранят только в сухом месте, так как в присутствии влаги может протекать гидролиз синигрина. Срок хранения горчичников 8 мес.

Глава XXXIII

ВЕТЕРИНАРНЫЕ ЛЕКАРСТВА (ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕОРИИ И ПРАКТИКИ)

Анатомо-физиологические особенности организма животных, обусловившие в свое время становление ветеринарии, в современных условиях дают основание самостоятельному развитию специальной отрасли фармацевтической науки — ветеринарной фармации. Осознание необходимости отпочкования и самостоятельного развития в фармацевтическом комплексе ветеринарной фармации явилось следствием стремительного развития теории и практики производства лекарств, имевших место, начиная с конца 50-х годов, выдающихся открытий в области биологии и фармации, процесса дифференциации фармации на основе биофармацевтических представлений.

Благодаря открытию существенного влияния на рост и развитие организма животных многих фармацевтических агентов (антибиотики, витамины, микроэлементы и т. д.) лекарства превратились из спорадического фактора, имевшего место в ветеринарной клинике, в постоянный и важный фактор, определяющий продуктивность животноводства в целом в масштабах страны. Рациональное применение ряда лекарственных веществ в определенные биологические этапы жизни позволило резко

повысить рентабельность животноводства, а это в свою очередь стимулировало расширение соответствующих исследований и производства.

Специфика животного организма, особенности питания всегда создавали определенные трудности в терапии больных животных, в частности, связанные с методами введения лекарств, их дозированием, стабильностью и т. д. При необходимости массового назначения лекарств всему поголовью скота, а не отдельным животным эти трудности превратились в весьма серьезную проблему, решение которой требовало теоретических и экспериментальных исследований с учетом специфики животного организма и свойств лекарств на основе биофармацевтической концепции. Как известно, в ветеринарной практике при эпизодическом применении фармакотерапевтических средств используются те же лекарственные формы, что и в медицине (порошки, таблетки, эмульсии, суспензии, растворы, сборы, настои и отвары, микстуры, мази, пасты, линименты и т. д.), с той лишь разницей, что ветеринарные лекарственные формы имеют иные геометрические показатели, массу и объем, характерные для каждой группы животных. Помимо этого, в ветеринарии практикуются некоторые давно отжившие лекарственные формы — кашки, болюсы и т. д.

Кашки (Electuaria) являются древнейшей лекарственной формой для внутреннего применения. Их готовят путем тщательного смешения порошкообразных, жидких и вязких лекарственных средств с густыми и порошкообразными вспомогательными веществами. По консистенции кашки напоминают хлебное тесто или мармелад. Обычно их готовят перед назначением больному животному. В кашках нельзя назначать ядовитые и сильнодействующие вещества из-за невозможности соблюдения дозирования в процессе изготовления.

Болюсы (Boli) представляют собой разновидность пилуль весьма мягкой консистенции. Их готовят с применением тех же приемов, что и медицинские пилули, только несравненно большей массы (например, масса болюсов для лошадей составляет 30—50 г).

Ветеринарные лекарственные формы готовят с применением тех же фармацевтических операций и тех же вспомогательных веществ, что и медицинские. Практически техника изготовления аптечных лекарств для больных животных ничем не отличается от техники изготовления лекарств для медицинских целей. Так же строго осуществляются расчет дозировок и товароведческий контроль полноценности лекарственных форм (количественное содержание действующих веществ, структурно-механические свойства, вид, цвет, запах и т. д.).

В ГФХ (с. 1042—1049) имеется специальная таблица вышших разовых доз основных лекарственных веществ, используемых в ветеринарии.

Наиболее распространенным способом введения лекарств в организм животных является *пероральный*. Пероральный путь введения лекарств в наибольшей степени соответствует и основным целям современной ветеринарной фармации интенсивного животноводства, высокомеханизированного, объединяющего огромное поголовье скота.

Ректальные лекарственные формы не получили значительного распространения в отечественной ветеринарной клинике, хотя использование ректального способа в терапевтических целях весьма перспективно и в ряде случаев более целесообразно, чем назначение ветеринарных лекарств с пищей, пойлом и т. д.

Обычными ветеринарными ректальными формами являются клизмы и суппозитории, которые готовят по общепринятым в медицинской практике методам, за исключением объема и геометрических размеров. Например, для очистительных клизм могут назначаться различные лекарственные вещества, применяемые в медицинской практике.

Объем лекарственных клизм 100—200 мл для крупных и 10—30 мл для мелких животных. Реже производят капельное вливание лекарственных или питательных веществ в прямую кишку. Также разнообразны размеры суппозиториев — от 0,5 до 7 г и более. В качестве основы в нашей стране обычно применяют масло какао.

По тем или иным показаниям в ветеринарной клинике используют также *внутриматочный* и *интрацистеральный* (внутривымянный) способы назначения лекарств. Внутриматочно вводят в виде растворов, тампонов, эмульсий, глобуль и т. д. различные препараты, чаще дезинфицирующего и анальгетического действия. Этот способ введения нашел значительное распространение при гинекологических заболеваниях жвачных животных (чаще коров) с целью предотвращения яловости и т. д. Внутривымянно обычно вводят растворы, суспензии и эмульсии лекарственных веществ, используя обычные шприцы со специальными наконечниками одноразового применения.

При проведении профилактических мероприятий и различного рода фармакотерапевтических вмешательств важную роль в ветеринарии играют инъекционные и ингаляционные способы введения лекарств. Ампулированные препараты составляют основной арсенал ветеринарных лекарств, позволяющих обеспечить надлежащий фармакотерапевтический эффект в любых экстренно возникших случаях. Ассортимент инъекционных ветеринарных лекарств, методы их изготовления и контроля практически такие же, как и лекарств медицинской клиники. Ингаляционные ветеринарные лекарственные формы — аэрозоли — относятся к группе новых лекарственных форм. Их использование позволяет решить многие трудные вопросы ветеринарной фармации и фармакотерапии.

ПЕРЕЧЕНЬ ТЕМ И РЕЦЕПТОВ, ПРЕДУСМОТРЕННЫХ ПРОГРАММОЙ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ПРАКТИЧЕСКИХ ЗАНЯТИЙ ПО КУРСУ АПТЕЧНОЙ ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВ

Тема I. Операции дозирования в аптечной практике

Целью занятия является ознакомление учащихся с устройством и принципом работы весо-измерительных приборов (весы, бюретки, пипетки и каплемеры), применяемых в аптечной работе для дозирования лекарств по массе и объему.

Дозирование по массе

Учащиеся должны ознакомиться с устройством настольных тарирных и ручных весов. Лабораторное занятие начинается с осмотра и зарисовки внешнего вида весов, предназначенных для разборки. Далее приступают к разборке весов.

Разборку тарирных весов начинают со снятия чашек с крестовин, коромысла и серег с крестовинами с грузоприемных призм. Затем под наблюдением преподавателя вывинчивают крепящий винт передней щечки на подушке колонки, снимают щечку, коромысло с подушки, вывинчивают указательную стрелку, устанавливают величину допустимой нагрузки весов по штампу на коромысле. Для проверки прямолинейности коромысла применяют ученическую линейку. Острия несущей грузоприемных призм должны находиться на одной прямой.

Сборку весов начинают с того, что стрелку соединяют с коромыслом путем ее ввинчивания в последнее. Затем коромысло со стрелкой помещают на подушку колонки. Прикрепляют щечку к подушке при помощи винта, надевают серьги на грузоприемные призмы, помещают чашки на крестовины держателей, устанавливают весы по отвесу, после чего проверяют свободу качаний коромысла. Равновесие коромысла достигают с помощью регуляторов тары.

После сборки весов учащиеся, пользуясь материалом главы IV части первой, знакомятся с основными метрологическими свойствами весов: точностью, верностью, чувствительностью, постоянством показаний. Результаты фиксируют в дневнике под схемой тарирных весов.

Следующий этап работы — знакомство с устройством ручных весов. Изучение начинают с их разборки. Сначала вывинчивают крепящий винт в нижней части обоймицы, снимают опорную муфту и коромысло. Далее вывинчивают винты, крепящие щечки обоймицы, снимают щечки с винтами, знакомятся с маркировкой и клеймением коромысла. Части разобранных весов зарисовывают в дневнике. Сборку ручных весов начинают с установки щечек обоймицы, укрепления их винтами и установки коромысла.

Затем каждый учащийся отрезает 4 шелковые нити длиной, равной удвоенной длине коромысла, на которые подвешивают чашечки весов под наблюдением преподавателя и в соответствии с его пояснениями.

Далее определяют основные метрологические свойства ручных весов. Результаты фиксируют в дневнике вместе со схемой ручных весов.

Существенным моментом является изучение правил взвешивания. Взвешивание осуществляют с помощью эталонов массы — гири. Для удобства работы гири объединяют в наборы, в которых наряду с граммowymi имеются миллиграммовые гири. Последние для облегчения подбора изготавливают различной формы: гири 50 и 500 мг представляют собой шестиугольные пластинки, гири 20 и 200 мг — квадратные, 10 и 100 мг — треугольные. Пластинки всех миллиграммовых гирь имеют небольшой бортик для удобства захвата их пинцетом, который прилагается к набору. Брать гири руками недопустимо, так как это сопровождается их загрязнением. На каждую гирию наносится значение ее массы. Набор гирь в футлярах называется разновесом.

Ручные весы применяют в основном для взвешивания сухих сыпучих веществ массой от 0,02 до 100 г. В нерабочем состоянии их сохраняют на крючке специального штатива или, реже, в закрытой коробке. При работе с ними, ведущейся по правилам, указанным в учебнике, на левую чашку с помощью пинцета помещают требуемый разновес, на правую — взвешиваемый порошок так, чтобы он не попадал на шпурки весов. Во время взвешивания необходимо придерживать стрелку весов, не позволяя ей существенно отклоняться от обоймицы. Взвешенную порцию порошка сыпают в заранее приготовленный или этикетированный пакет или же, если взвешенное количество не превышает 2 г, упаковывают в бумажную капсулу.

Тарирные весы используют для взвешивания порошков, маслообразных препаратов и жидкостей в количестве от 10 г и более. Взвешивание сыпучих веществ производят обычно непосредственно в бумажный пакет, коробку, на листок бумаги. Жидкости отвешивают в склянки, мази или пастообразные вещества — в банки или на листок соответствующей бумаги. Взвешиваемый продукт помещают на правую, гири — на левую чашку весов. Тару, используемую при взвешивании, уравновешивают аналогичной тарой, помещаемой на левую чашку весов, или при необходимости тарируют (песком).

Дозировка по объему

Учащиеся должны ознакомиться с устройством бюреток, пипеток, каплемеров.

В соответствии с описанием, данным в главе IV части первой, и указаниями преподавателя учащиеся производят разборку и монтаж бюреточных установок, зарисовывают их части, отмечая в дневнике назначение каждой из них, обращая особое внимание на комплектность, целостность, пришлифованность кранов и свободное перемещение жидкости в собранной бюреточной системе после ее наполнения. Далее знакомятся с особенностями мытья, сушки, хранения и эксплуатации бюреточных систем.

После изучения бюреточных установок приступают к знакомству с устройством аптечных пипеток и каплемеров. В этой части работы учащиеся должны освоить методы правильной разборки и монтажа, мытья и использования. Под руководством преподавателя они овладевают навыками отмеривания малых количеств жидкостей каплями с помощью стандартного (нормального) и эмпирического каплемеров.

Ход работы и расчета приводят в дневнике.

Тема II. Основные нормативные документы

Целью занятия является знакомство с основными нормативными документами, описанными в главе VI части первой.

На занятии каждому учащемуся надлежит:

I. Внимательно ознакомиться с Государственной фармакопеей СССР X издания. Ознакомление следует начать с введения (с. 11), в котором

кратко изложены принципы построения фармакопей, особенности номенклатуры, ряд изменений и дополнений в сравнении с ГФ IX.

Далее следует внимательно изучить «Указания, которыми надлежит руководствоваться при пользовании ГФ X». (с. 18), а также сокращения, применяемые в ГФ X (с. 19). Важно выяснить, из каких разделов состоит фармакопея, каков порядок расположения статей на лекарственные препараты и лекарственные формы, какая разница между частными и общими статьями.

Необходимо ознакомиться с лекарственными средствами списка А (с. 30) и Б (с. 32). Особое внимание следует обратить на высшие разовые и суточные дозы, указанные в частных фармакопейных статьях, а также на высшие, разовые и суточные дозы ядовитых и сильнодействующих средств для взрослых (с. 1021) и детей (с. 1037).

II. Усвоить, как следует поступать в случаях неправильного оформления рецептов или превышения врачом доз ядовитых и сильнодействующих веществ, пользуясь соответствующими приказами Министерства здравоохранения СССР.

III. Ознакомиться с Межреспубликанскими техническими условиями (МРТУ 42) и ГФ IX (качество лекарственных препаратов, не вошедших в ГФ X, регламентируется статьями указанных документов).

IV. Ознакомиться со справочником «Лекарственные средства» М. Д. Машковского (т. 1 и 2. М., 1977).

V. Кратко ознакомиться с изданием «Международной фармакопеи» на русском языке (М., 1971) и дополнением к ней (М., 1973).

VI. Ответить на один из следующих вопросов:

1. Каково назначение фармакопей в советском лекарствоведении?
2. Какие требования предъявляет фармакопея к качеству лекарств?
3. Какие лекарственные прописи называются официальными?
4. Каковы правила выписывания рецепта? Из каких частей состоит рецепт?
5. Как поступают с неправильно выписанными рецептами?
6. Какими документами регламентируется качество лекарств, не включенных в ГФ X?
7. Как научно определить термин «лекарство» и «лекарственная форма»?
8. Каков перечень фармакопейных методов оценки качества лекарственных форм?
9. Как определяет Фармакопея следующие лекарственные формы: порошки, таблетки, драже, гранулы, пилюли, мази, пасты, суспензии, суппозитории, настои и отвары?
10. Что следует понимать под биофармацевтическим направлением в современной фармацевтической науке?
11. Что такое биологическая доступность и каковы основные методы ее определения?
12. Что является предметом клинической фармации?
13. Каковы обязанности клинического фармацевта?
14. Что изучает фармакокинетика?
15. Каково основное отличие лекарств аптечной и заводской заготовки?

Тема III. Порошки

При выполнении работы учащиеся должны хорошо изучить технику приготовления данной лекарственной формы, ознакомиться с современным ассортиментом лекарственных веществ, назначаемых в порошках, физико-химическими свойствами порошков, различными устройствами, вспомогательными материалами и методами, облегчающими приготовление, фасовку и отпуск порошков в аптеке.

Необходимо фиксировать внимание на роли операций измельчения не только как чисто технологических, но и как в большей степени опре-

деляющих стабильность и терапевтическую ценность порошка как лекарственной формы.

Для учащихся очень важно осмысленное отношение к различным способам порошкования, обусловленным физико-химическими свойствами лекарственных веществ, степенью дисперсности, дозировкой и соотношением ингредиентов в прописи.

Необходимо усвоить порядок смешения измельчаемых лекарственных веществ в ступке, научиться правильно манипулировать рукой, пестиком и скребком, правильно подбирать размер ступки и пестика, а также упаковочный материал с учетом количества и конечных свойств порошкообразных веществ — гигроскопичности, летучести, наличия жидких компонентов, окрашенности и т. д.

Перед началом работы учащиеся изучают общую статью ГФ X «Порошки».

Простые разделенные порошки

Их приготовление сводится к простому развешиванию и упаковке. Так готовят простые разделенные порошки лекарственных веществ, обладающих аморфной и мелкокристаллической структурой, предназначенных для приема внутрь (амидопирина, таннильбина, стрептоцида, висмута нитрат основной, ацетилсалициловая кислота и т. д.). Крупнокристаллические лекарственные вещества предварительно порошокуют в ступке.

В целях ускорения фасовки порошков рационально применять ложечку-дозатор, устройство которой описано в главе I части второй.

На лабораторном занятии учащиеся готовят по указанию преподавателя простые разделенные порошки, используя лекарственные вещества, обычно отпускаемые в виде простых дозированных порошков (натрия салицилат, анальгин, кофеин-бензоат натрия, сульфид, глюкоза, панкреатин, фталазол, левомицетин, тетрациклин, диуретин, фенацетин).

Сложные порошки

При выполнении работы необходимо придерживаться установленного фармакопей порядка смешения ингредиентов (см. главу I, часть вторую). В данном разделе работы следует выделить следующие частные случаи: 1) приготовление порошков, когда ингредиенты прописаны в равных или почти равных количествах; 2) приготовление порошков, когда ингредиенты прописаны в существенно различающихся количествах; 3) приготовление порошков, содержащих весьма малые дозы ядовитых веществ; 4) приготовление порошков, содержащих небольшое количество лекарственных веществ в легколетучих растворителях; 5) приготовление порошков, содержащих густые и сухие экстракты; 6) приготовление порошков, включающих настои и жидкие экстракты; 7) приготовление порошков с эфирными маслами; 8) приготовление порошков, содержащих красящие или пахучие вещества.

Необходимо также ознакомиться с примером получения сложного недозированного порошка для внутреннего применения, который не содержит ни сильнодействующих, ни ядовитых лекарственных веществ, и сложного недозированного порошка для наружного применения по нижеследующей рецептуре.

Rp.: Pulv. radices Rhei
Magnesii Oxydi aa 5,0
Natrii hydrocarbonatis
Sacchari aa 25,0
M. f. pulv.
D. in scatula
S. По 1 чайной ложке 3 раза в день за 30 мин до еды

Rp.: Formalini 10,0
Acidi salicylici 2,5
Acidi borici
Lanolini aa 5,0
Talci 100,0
M. f. pulv.
S. Присыпка для ног

В процессе занятия учащиеся овладевают методикой расчета доз в зависимости от способа прописывания сложного порошка, правилами упаковки и оформления готовых к отпуску порошков, их хранения.

В качестве примера на занятии следует выполнить следующие типовые прописи:

Rp.: Acidi acetylsalicylici 0,12
Coffeini-natrii benzoatis 0,1
M. f. pulv.
D. t. d. N. 10
S. По 1 порошку 2 раза в день

Rp.: Acidi nicotini 0,05
Sacchari 0,2
M. f. pulv. D. t. d. N. 20
S. По 1 порошку 3 раза в день

Rp.: Phenyl salicylatis 0,3
Bismuthi subnitratis 0,2
M. f. pulv. D. t. d. N. 10
S. По 1 порошку 3 раза в день

Rp.: Riboflavini 0,002
Sacchari 0,3
M. f. pulv. D. t. d. N. 15
S. По 1 порошку 2 раза в день

Rp.: Coffeini-natrii benzoatis 0,1
Phenacetini 0,3
M. f. pulv. D. t. d. N. 12
S. По 1 порошку 2 раза в день

Rp.: Pulv. fol. Digitalis 0,05
Sacchari 0,2
M. f. pulv. D. t. d. N. 15
S. По 1 порошку 2 раза в день

Rp.: Anaesthesini 2,0
Bismuthi subnitratis 3,0
M. f. pulv. Divide in part. aeq. N. 10
S. По 1 порошку 2 раза в день

Rp.: Morphini hydrochloridi 0,05
Scopolammi hydrobromidi 0,0024
Sacchari 0,2
M. f. pulv. Divide in partes aequales N. 6
S. По 1 порошку на ночь

Rp.: Phenadoni 0,001
Papaverini hydrochloridi 0,02
Sacchari 0,3
M. f. pulv. D. t. d. N. 12
S. По 1 порошку при болях (не более 3 раз в день)

Rp.: Reserpini 0,001
Dibazoli 0,02
Barbitali-natrii 0,3
M. f. pulv. D. t. d. N. 10
S. По 1 порошку 2 раза в день

Rp.: Chinini hydrochloridi 0,3
Methyleni coerulei 0,05
M. f. pulv. D. t. d. N. 12 in caps. operculatae
S. По 1 капсуле 3 раза в день

Rp.: Chinini hydrochloridi
Camphorae monobromatae aa 0,15
M. f. pulv. D. t. d. N. 15 in caps. operculatae
S. По 1 капсуле 3 раза в день

Rp.: Extr. Belladonnae 0,015
Camphorae monobromatae 0,25
M. f. pulv. D. t. d. N. 6 in caps. amylaceae
S. По 1 облатке 3 раза в день

Rp.: Papaverini hydrochloridi 0,02
Extracti Belladonnae sicci 0,03
Sacchari 0,3
M. f. pulv. D. t. d. N. 12
S. По 1 порошку 2 раза в день до еды

Rp.: Phenyl salicylatis 0,25
Bismuthi subnitratis 0,2
Papaverini hydrochloridi 0,02
Tincturae Belladonnae gtt. III
M. f. pulv. D. t. d. N. 12 in caps. glutoid.
S. По 1 капсуле 2 раза в день (утром и вечером)

Тема IV. Сборы

Учащиеся овладевают навыками приготовления этой древней лекарственной формы в современной аптечной практике, нередко включающей различные по природе добавки твердых и жидких лекарственных веществ. На занятиях каждый учащийся prepares дозированный или недозированный сбор по указанию преподавателя, а также специально разбирает случаи приготовления сборов, содержащих растворы лекарственных веществ и эфирные масла, руководствуясь материалом главы II части второй. Перед началом работы учащиеся знакомятся с общей статьей ГФХ «Сборы». В качестве примера для выполнения на лабораторном занятии рекомендуются следующие типовые прописи:

Rp.: Foliorum Belladonnae 3,0
Foliorum Hyoscyami 5,0
Foliorum Eucalypti 2,0
Natrii nitratis 0,6
M. f. species. D. in chart.
S. Набить в 15 папиросных гильз

Rp.: Corticis Frangulae 10,0
Rad. Glycyrrhizae 5,0
Rad. Althaeae 4,0
Natrii tartratis 5,0
M. f. species
DS. Столовую ложку на стакан кипятка. Привить в один прием.

Rp.: Foliorum Salviae
 Florum Chamomillae āā 20,0
 Cor. Quercus 30,0
 Thymoli 0,2
 Ol. Terebinthinae rectificati gtt. XV
 M. f. species
 DS. 2 столовые ложки на 1 л кипящей воды (для спринцеваний)

Rp.: Herbae Leonuri
 Rad. Valerianae āā 10,0
 Fructuum Carvi
 Fructuum Foeniculi āā 15,0
 M. f. species
 DS. По 1 столовой ложке на стакан кипятка. Принимать 3 раза в день по 1/2—1 стакану

Rp.: Florum Tiliae
 Fructuum Rubi idae āā 25,0
 M. f. species
 DS. 2 столовые ложки на стакан кипятка. Пить по 1/4—1/2 стакана 1—2 раза в день.

Тема V. Растворы

Учащиеся знакомятся с обширным ассортиментом жидких лекарств, способами растворения, расчета концентрации, очисткой растворов, вспомогательными материалами и оборудованием, используемым для приготовления растворов, а также с их оформлением и хранением.

На занятии учащиеся овладевают приемами подготовки стеклянной тары, используемой для фасовки раствора и ее укуповки.

При изучении темы особое внимание обращается на правила приготовления водных растворов с суммарной концентрацией сухих препаратов, не превышающей 5%; растворов, содержащих 5% и более сухих препаратов; растворов, приготовление которых осуществляется с использованием бюреточной установки. В основе изучения материала темы лежит руководящее правило о том, что жидкие лекарства для внутреннего и наружного применения в аптеках готовят массо-объемным методом.

При изготовлении раствором с использованием бюреточной установки учитывают два основных момента: 1) составление рабочей прописи лекарства, предполагающей использование соответствующих концентрированных растворов, 2) приготовление по составленной прописи конкретного жидкого лекарства.

В процессе составления рабочей прописи подсчитывают по рецепту суммарный объем жидких компонентов лекарства. Подсчитанный указанным образом объем микстуры принимают равным объему лекарства в целом.

При конкретном составлении рабочих прописей количества сухих растворимых препаратов (с учетом в зависимости от прописанных количеств: более или менее 5%, см. выше), применяемых при изготовлении лекарства, представляют или по массе, или в виде концентрированных растворов соответствующей концентрации. Стандартные жидкие лекарственные препараты, входящие в состав лекарства, принимают за 100% концентраты (1:1). Для определения необходимого количества воды, которым должна быть разбавлена смесь концентрированных растворов и других жидких ингредиентов приготовляемого лекарства, находят разницу между объемом лекарства, подсчитанным по рецепту, и суммарным объемом концентрированных растворов и стандартных жидких препаратов, входящих в состав лекарства.

Пример.

Rp.: Kalii bromidi
 Kalii iodidi
 Natrii hydrocarbonatis āā 3,0
 Tincturae Valerianae 8,0
 Aq. destill. 200 мл
 MDS.

Объем микстуры, подсчитанный как сумма жидких ингредиентов, составляет 208 мл.

Рабочая пропись:

концентрата калия бромида (1:5)	15 мл
» йодида (1:5)	15 »
» натрия гидрокарбоната (1:20)	60 »
настойки валерианы	8 »
Итого	98 мл
воды дистиллированной (208—98)	110 мл

Основное время следует уделить практическому приготовлению следующих растворов калиция хлорида, медленно растворяющихся препаратов (левомицетин, магния сульфат, натрия тетраборат, борная кислота, меди сульфат, свинца ацетат, железа сульфат), йода, ртути диiodида, окислителей (серебра нитрат, калия перманганат), а также группы растворов, в состав которой входит перекись водорода, формальдегид, жидкость Бурова, хлористоводородная кислота, уксусная кислота. При приготовлении последней группы растворов особое внимание обращают на правила расчета количеств указанных веществ в растворе в зависимости от названия вещества в лекарственной прописи.

Приготовление каждого раствора осуществляется в соответствии с документами, номирующими их получение (ГФ, ГОСТ, приказ № 412 по Министерству здравоохранения СССР от 23 мая 1972 г.) и под наблюдением преподавателя.

Часть занятия посвящают знакомству с методами приготовления и свойствами неводных растворов (спиртовые, глицериновые, масляные), растворов экстрактов, коллоидных растворов (растворы колларгола, протаргола, ихтиола), растворов высокомолекулярных соединений (желатин, пепсин). При изучении спиртовых растворов учащиеся используют алко-голетрические таблицы ГФХ. При выполнении работы используют материалы главы IV части второй.

Ниже приводится примерный перечень типовых рецептов для практической работы:

Rp.: Plumbi acetatis 10,0
 Aq. destill 100 мл
 MDS. Для спринцеваний

Rp.: Sol. Resorcini 2% 100 мл
 DS. Для обтираний

Rp.: Sol. Chloramini 0,5 200 мл
 DS. Полоскание

Rp.: Argenti nitratis 0,3
 Aq. destill. 25 мл
 MDS. По 15 капель 3 раза в день

Rp.: Mentholi
 Camphorae āā 0,1
 Ol. Eucalypti gtt. V
 Ol. Paraffini 10,0
 MDS. Капли для носа

Rp.: Sol. Collargoli 1% 100 мл
DS. Спринцевание

Rp.: Camphorae 1,5
Ol. Helianthi 12,0
M. f. sol.
DS. Ушные капли

Rp.: Ac. borici 0,3
Sol. Hydrogenii peroxydi 5,0
Spiritus aethylici 70% 10 мл
MDS. По 1 капле в ухо

Rp.: Phenoli 0,3
Glycerini 10,0
MDS. Ушные капли

Rp.: Phenylis salicylatis 2,0
Spiritus aethylici ad 90 мл
MDS. Смазывать десны

Rp.: Sol. Gramicidini spirituosae 2% 1 мл
Ol. Persicori 10,0
MDS. Ушные капли

Rp.: Ichthyoli 12,0
Glycerini ad 100,0
MDS. Для тампонов

Rp.: Hydrargyri dichloridi
Natrii chloridi aa 1,0
Aq. destill. 1000 мл
MDS. Для дезинфекции

Rp.: Hydrargyri diiodidi 0,1
Natrii iodidi 5,0
Aq. Menthae piperitae 180 мл
MDS. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Rp.: Sol. Protargoli 1% 10 мл
DS. Капли для носа

Rp.: Sol. Gelatinae 5% 100 мл
DS. По 1 десертной ложке 4 раза в день

Rp.: Natrii tetraboratis 3,0
Aq. destill. 15 мл
MDS. Протирать кожу стоп

Rp.: Sol. Aethacridini lactatis 1:1000 50 мл
DS. Полоскание

Rp.: Cupri sulfatis 1,5
Aqua destill. 30 мл
MDS. Протирать кожу стоп

Rp.: Pepsini 2,0
Sol. Ac. hydrochlorici 3% 100 мл
MDS. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Rp.: Acidi hydrochlorici diluti 5,0
Aq. destill. 250 мл
MDS. По 1 чайной ложке перед едой

Rp.: Sol. Formalini 25% 120
DS. Протирать ступни ног

Rp.: Sol. liq. Burovi 20% 150 мл
DS. Для повязок

Rp.: Sol. Perhydroli 5% 50 мл
DS. Полоскание

Rp.: Sol. Formaldehydi 10% 80 мл
DS. Для протираний

Rp.: Sol. Aluminium subacetatis 2% 180 мл
DS. Для примочек

Rp.: Sol. Hydrogenii peroxydi 10% 30 мл
DS. Наружное

Тема VI. Суспензии и эмульсии

Целью занятия является усвоение практических навыков и овладение методами приготовления и стабилизации суспензий и эмульсий.

Учащиеся готовят суспензии труднорастворимых и нерастворимых лекарственных веществ гидрофильного и гидрофобного характера, используя соответствующие приемы их суспендирования и стабилизации. При приготовлении суспензий изучают понятие агрегативной и седиментационной устойчивости, а также современный ассортимент вспомогательных веществ, повышающих стабильность суспензий. Серьезное внимание уделяют правилам оформления и отпуска суспензий. Требуется уяснить, какие лекарственные вещества не могут быть отпущены в форме суспензий. Изучению подлежит как конденсационный, так и дисперсионный, способ приготовления суспензий.

При выполнении раздела работы, связанного с приготовлением эмульсий, учащиеся должны получить четкое представление о роли эмульгаторов, зависимости типа эмульсий от способа ее получения и вида применяемого эмульгатора, а также научиться определять тип эмульсий.

На лабораторном занятии готовят семенные и масляные эмульсии, руководствуясь общей статьей ГФХ «Эмульсии для внутреннего применения» и материалами главы V и VI части второй.

Rp.: Extr. Belladonnae 0,05
Bismuthi subnitrat 1,0
Aq. Foeniculi 60 мл
MDS. По 1 десертной ложке 3 раза в день

Rp.: Plumbi subacetatis
Zinci sulfatis aa 1,5
Aq. destill. 100 мл
MDS. Для спринцевания

Rp.: Magnesii oxydi 3,0
Sirupi Sacchari 20 мл
Aq. destill. 130 мл
MDS. По 1 десертной ложке 4 раза в день

Rp.: Bismuthi subnitrat 6,0
Sirupi Althaeae 20 мл
Glycerini 10,0
Aq. destill. 200 мл
MDS. По 1 чайной ложке 5 раз в день

Rp.: Emulsi olei Ricini 80,0
Tannalbin 1,0
MDS. По 1 чайной ложке 3 раза в день ребенку 5 лет

Rp.: Emulsi seminum Cucurbitae ex 40,0 150,0
Extr. Filicis maris spissi 5,0
Sirupi Sacchari 50 мл
M. f. emulsum
DS. Принять за 4 приема в течение 1 ч

- Rp.: Emulsi oleosae 100,0
Camphorae 1,0
Olei Menthae piperitae gtt. V.
MDS. По 1 десертной ложке 3 раза в день
- Rp.: Emulsi Papaveris 50 мл
Tincturae Opii benzoisae gtt. X
MDS. По 1 столовой ложке 4 раза в день ребенку 2½ лет
- Rp.: Terpini hydrati 2,0
Natrii hydrocarbonatis 3,0
Aq. destill. 200 мл
MDS. По 1 столовой ложке 2 раза в день
- Rp.: Camphorae 1,5
T-rae Valerianae 10,0
Aq. destill. 30 мл
MDS. По 30 капель 3 раза в день
- Rp.: Sulfuris 3,0
Glycerini 1,0
Aq. destill. 60 мл
MDS. Втирать в кожу головы

Тема VII. Настои, отвары, слизи

Учащиеся овладевают разнообразными методиками извлечения действующих веществ из широкого ассортимента лекарственного растительного сырья. Существенным для рационального приготовления настоев, отваров и слизей является расчет соотношения сырья и воды, выбор условий (температуры и время) извлечения и в ряде случаев применение специальных добавок (например, кислот при извлечении алкалоидов).

Учащиеся учатся пользоваться инфундирным аппаратом, техникой процеживания и охлаждения, обращая особое внимание на приготовление настоев и отваров по рецептам с пометкой «Cito». Учащимся необходимо также освоить правила расчета доз нестандартного сырья, используемого для приготовления извлечения, правила хранения, оформления и отпуска, учитывая нестойкость настоев, отваров, слизей. Серьезной задачей при знакомстве с водными извлечениями является выработка навыка приготовления на их основе сложных микстур, включающих различные количества жидких и твердых лекарственных веществ, а также правила расчета объемов указанных жидких лекарств. Перед работой учащиеся изучают указания общей статьи ГФХ «Настои и отвары».

Учащиеся готовят следующие виды настоев и отваров: 1) из сырья, содержащего алкалоиды; 2) из сырья, содержащего дубильные вещества; 3) из сырья, содержащего сапонины. Отдельно выполняется работа по приготовлению настоев и отваров из концентратов, по срочным рецептам, а также слизей. Извлечения осуществляют в соответствии с материалом главы VII части второй.

На занятии рекомендуется приготовить лекарства по следующим типовым рецептам:

- Rp.: Infusi Secalis cornuti 8,0 200 мл
DS. По 2 столовые ложки 3 раза в день
- Rp.: Decocti fol. Uvae ursi 200 мл
Hexamethylenetetramini 5,0
MDS. По 1 столовой ложке 3 раза в день
- Rp.: Infusi herbae Thermopsidis 0,8 200 мл
Natrii hydrocarbonatis 3,0
Codeini phosphatis 0,15

- Liquoris ammonii anisati 2,5
MDS. По 1 столовой ложке 3 раза в день
- Rp.: Mucilaginis rad. Althaeae 100 мл
Terpini hydrati 1,0
Elixiris pectoralis 1,5
MDS. По 1 столовой ложке 3 раза в день
- Rp.: Decocti rad. Althaeae ex 10,0 — 200 мл
Sirupi Althaeae 30,0
MDS. По 1 десертной ложке 5 раз в день
- Rp.: Decocti rad. Althaeae 100 мл
Natrii hydrocarbonatis 1,5
Sirupi Glycyrrhizae 10,0
MDS. По 1 столовой ложке 3 раза в день
- Rp.: Decocti corticis Quercus 12,0 180 мл
Aluminis 3,0
Glycerini 10,0
MDS. Полоскание
- Rp.: Infusi Secalis cornuti 6,0 180 мл
MDS. По 1 столовой ложке 3 раза в день

Тема VIII. Мази и линименты

На занятии производится приготовление мазей, паст, линиментов и суппозиторий. При выполнении работы учащиеся пользуются материалами глав VIII, IX и XI части второй, а также изучают общие статьи ГФХ, посвященные указанным лекарственным формам.

В процессе выполнения рецептов, по которым прописаны мази, учащиеся знакомятся с ассортиментом отечественных мазевых основ, способами введения в них лекарственных веществ, их распределением в основе с другими ингредиентами, элементами техники изготовления мазей, в большой степени обусловленными физико-химическими свойствами лекарственных веществ, их концентрацией, а также типом используемой мазевой основы. Изготовлению подлежат: 1) мази-сплавы; 2) мази-растворы; 3) тригидратные мази; 4) мази на эмульсионных основах; 5) мази на гидрофильных основах. Одним из разделов работы являются овладение методами оценки качества мазей, выбор таро-упаковочного материала, оформление мазей и уяснение правил их хранения.

Учащиеся должны овладеть методиками приготовления паст, четко уяснив своеобразие их технологии, отличающейся от технологии мазей и обусловленной высоким (более 25%) содержанием лекарственных веществ в твердом виде или порошкообразных вспомогательных веществ. Учащиеся приготавливают пасту Лассара и одну зубоветеринарную пасту.

В разделе занятия, посвященном линиментам, учащиеся должны уяснить специфику данной лекарственной формы, а также своеобразие классификации линиментов и их приготовления. Целесообразней приготовить следующие типы линиментов: гомогенные, эмульсионные, суспензионные, разолименты и сапонименты.

Ниже приводится перечень типовых рецептов для практической работы.

- Rp.: Vaselini 15,0
Lanolini anhydrici 5,0
MDS. Мазь
- Rp.: Camphorae 0,5
Vaselini 9,5
M. f. ung.
DS. Мазь

Rp.: Streptocidi 2,0
Vasellini 60,0
MDS. Мазь

Rp.: Unguenti Kalii iodidi 25,0
DS. Мазь

Rp.: Sulfuris 5,0
Vasellini 30,0
M. f. ung.
DS. Мазь

Rp.: Collargoli 1,0
Vasellini 6,0
Lanolini 4,0
M. f. ung.
DS. Мазь

Rp.: Ac. salicylici 0,3
Bismuthi subnitratidis 0,4
Lanolini
Vasellini āā 10,0
M. f. ung.
DS. Мазь для лица

Rp.: Aq. Calcii hydrooxydi 5,0
Laevomycetini 0,5
Lanolini

Vasellini āā 20,0
M. f. ung.
DS. Мазь при ожогах

Rp.: Zinci sulfatis 0,5
Anaesthesini 1,0
Ichthyoli 1,5
Vasellini 25,0
MDS. Мазь при мокнущих экземах

Rp.: Streptocidi 5,0
Amyli 10,0
Vasellini 20,0
M. f. pasta
DS. Антисептическая паста

Rp.: Ac. borici 2,0
Zinci oxydi
Amyli āā 10,0
Naphthalani 18,0
M. f. pasta
DS. Борно-цинко-нафталанная паста

Rp.: Zinci oxydi
Amyli āā 10,0
Sulfuris praecip. 15,0
Naphthalani 20,0
M. f. pasta
DS. Серно-цинко-нафталанная паста

Rp.: Ung. Glycerini 15,0
Cupri citratis 0,1
M. f. ung.
DS. Паста

Rp.: Furagini 1,0
Vasellini 10,0
M. f. ung.
DS. Мазь

Rp.: Ac. salicylici 2,0
Zinci oxydi
Amyli āā 25,0
Vasellini 48,0
M. f. pasta
DS. Паста Лассара

Rp.: Chloroformii
Ol. Hyoscyami āā 15,0
MDS. Линимент

Rp.: Ol. Lini
Aq. Calcii hydroxydi āā 25,0
MDS. Известковый линимент (от ожогов)

Rp.: T-rae Capsici 27,0
T-rae Hyperici 1,0
Saponis viridis 10,0
Liquoris Ammonii caustici 6,0
Spiritus aethylici 60% 56,0
MDS. Линимент «Капситрин»

Rp.: Ol. Hyoscyami
Chloroformii
Methylis salicylatis āā 10,0
MDS. Втирание салициловое сложное

Rp.: Picis liquidae 1,5
Xeroformii 1,5
Ol. Ricini 50,0
MDS. Жидкая мазь Вишневского

Rp.: Methylis salicylatis
Chloroformii āā 10,0
Ol. Hyoscyami 30,0
MDS. Салинимент

Тема IX. Суппозитории

Лабораторной работой по изготовлению суппозиторий логично завершить цикл практических работ по мягким лекарственным формам. В процессе изготовления суппозиторий учащиеся овладевают методами их выкатывания, прессования, выливания, а также знакомятся (теоретически) со способом изготовления суппозиторий таблетированием. Одной из задач данного занятия является знакомство с широким ассортиментом суппозиторных основ, из которых только немногие могут быть применены при нетипичном способе изготовления суппозиторий методом выкатывания.

Учащиеся знакомятся с технологией ректальных суппозиторий, предназначенных для введения в прямую кишку, вагинальных — для введения во влагалище, палочек — для введения в мочеиспускательный канал и другие каналы (шейка матки, слуховой проход, свищевые и раневые ходы). В зависимости от строения и особенностей этих полостей суппозиториям придают соответствующие формы и геометрические очертания. В процессе знакомства с технологией суппозиторий изучаются способы введения разнообразных лекарственных веществ в суппозиторные основы.

Очень важно усвоение способов использования факторов замещения, необходимых для правильного изготовления суппозиторий методом выливания, а также правил оформления, хранения и отпуска суппозиторий. Целесообразно самостоятельное приготовление суппозиторий на основе масла какао и желатино-глицериновых суппозиторий.

Перечень стандартных рецептов приводится ниже.

- Rp.: Extr. Opii 0,015
Ichthyoli 0,1
Butyri Cacao 1,5
M. f. Suppos. D. t. d. N. 4
S. По 1 суппозиторию на ночь
- Rp.: Extr. Belladonnae 0,015
Laevomycetini 0,1
Ol. Cacao 1,5
M. f. suppos. D. t. d. N. 3
S. По 1 суппозиторию 2 раза в день
- Rp.: Extr. Belladonnae
Novocaini aa 0,09
Anaesthesini 1,8
Ol. Cacao q. s. ut. f. suppos N 6
S. По 1 суппозиторию при болях
- Rp.: Chinosoli 0,05
Ac. borici 0,2
Butyri Cacao 1,5
M. f. globul. D. t. d. N. 3
S. По 1 шарiku 2 раза в день
- Rp.: Streptocidi 0,1
Ol. Cacao q. s.
ut. f. bacillus longitudine 4 cm
et diametro 4 mm D. t. d. N. 3
S. Палочки

Тема X. Глазные лекарственные формы

Основным условием приготовления глазных лекарственных форм является знание и обязательное соблюдение правил асептики и личной гигиены, необходимых при изготовлении стерильных лекарств.

При выполнении данной темы учащиеся наряду с изложенным должны знать элементарную физиологию глаза — чувствительнейшего органа, чтобы при изготовлении глазных лекарств избегать применения любых вспомогательных веществ (основы, растворители, антимикробные средства), способных вызвать раздражение глазных сред, как и лекарственных веществ, раздражающих слизистую оболочку глаза.

Особенностью технологии глазных лекарств в связи со сказанным выше является применение только стерильных вспомогательных и лекарственных веществ, причем последние должны быть растворены (если они растворяются), а в случае их нерастворимости тончайшим образом диспергированы.

Учащиеся знакомятся с растворителями, применяемыми для приготовления глазных капель, а также с основами приготовления глазных мазей. Специальное внимание обращают на изотонирование глазных капель в соответствии с требованиями ГФХ, умению пользоваться таблицей изотонических эквивалентов по хлориду натрия. Изучаются способы приготовления глазных капель с использованием внутриаптечных заготовок.

При выполнении данной работы серьезное внимание должно быть уделено оценке качества глазных лекарственных форм. Приготовление

глазных лекарств осуществляют согласно материалам главы 10 части второй (общих статей ГФХ «Глазные капли» и «Мази»).

Изготовлению подлежат глазные капли и глазные мази по следующей типовой рецептуре:

- Rp.: Sol. Zinci sulfatis 0,25% 10,0
DS. По 1—2 капли 3 раза в день
- Rp.: Ac. ascorbinici 0,1
Kalii iodidi 0,25
Riboflavini 0,002
Aq. destill. 15,0
MDS. По 1 капле 3 раза в день
- Rp.: Sol. Sulfacyli-natrii 30% 20,0
DS. По 1 капле 2 раза в день
- Rp.: Sol. Protargoli 1% 10,0
DS. По 1 капле 2 раза в день
- Rp.: Sol. Collargoli 0,5% 10,0
DS. По 1 капле 2 раза в день
- Rp.: Riboflavini 0,001
Ac. ascorbinici 0,1
Aq. pro injectionibus 10,0
MDS. Глазные капли
- Rp.: Physostigmini salicylatis 0,1
Sol. Laevomycetini 1:500 10,0
MDS. Глазные капли
- Rp.: Ung. Ophthalmicae 20,0
DS. Глазная мазь
- Rp.: Protargoli 0,3
Basis Unguenti 15,0
MDS. Глазная мазь
- Rp.: Laevomycetini 0,1
Basis unguenti 10,0
MDS. Глазная мазь

Тема XI. Инъекции

Целью данной работы является ознакомление учащихся с одним из наиболее ответственных разделов аптечной работы — приготовлением инъекционных лекарств.

Учащиеся изучают требования, предъявляемые к растворам для инъекций: 1) стерильность; 2) апирогенность; 3) прозрачность и отсутствие механических загрязнений; 4) стабильность; 5) изотоничность.

Для выполнения работы необходимо знание каждого требования, предъявляемого к инъекциям, и условий его обеспечения в процессе работы.

Обязательным является изучение инструкции по получению в аптеках апирогенной дистиллированной воды для инъекций.

Учащиеся знакомятся с приемами подготовки посуды и вспомогательных материалов, применяемых при изготовлении инъекционных растворов (мойкой, сушкой, стерилизацией), в процессе лабораторного занятия изучают технологию инъекционных растворов солей слабых оснований и сильных кислот, солей сильных оснований и слабых кислот, легко окисляющихся лекарственных веществ, глюкозы, термолабильных веществ.

При изучении технологии инъекционных растворов производятся соответствующие расчеты изотонических концентраций.

Учащиеся рассматривают приемы стабилизации растворов, производят расчеты фильтрования растворов и их тепловой стерилизации.

Внимательному изучению подлежат правила оформления, хранения и отпуска инъекционных растворов, а также нормативные документы, которыми регламентируется их приготовление (Общая и частные статьи ГФХ, соответствующие приказы Министерства здравоохранения СССР).

Работа по приготовлению инъекционных растворов проводится в асептических условиях при соблюдении правил санитарной гигиены.

На занятии рекомендуется выполнение следующих типовых рецептов:

Rp.: Sol. Atropini sulfatis 0,1% 20 мл

Sterilisetur!

DS. По 1 мл под кожу

Rp.: Sol. Lobelini hydrochloridi 1% 30 мл

Sterilisetur!

DS. По 1 мл под кожу

Rp.: Sol. Natrii bromidi isotonicae 100 мл

Sterilisetur!

DS. По 2 мл внутривенно

Rp.: Sol. Coffeini-natrii benzoatis 10% 50 мл

Sterilisetur!

DS. По 1 мл под кожу

Rp.: Sol. Glucosi isotonicae 100 мл

Sterilisetur!

DS. По 10 мл в вену

Rp.: Sol. Glucosi 5% 50 мл

Sterilisetur!

DS. Для внутривенного введения

Rp.: Sol. Magnesii sulfatis

Sol. Glucosi 20% āā 20 мл

Sterilisetur!

DS. По 5 мл внутримышечно

Rp.: Sol. Novocaini 1% 50 мл

Natrii chloridi q. s. у. f. isotonica

Sterilisetur!

DS. По 5 мл внутримышечно

Rp.: Sol. Barbitali-natrii 5% 20 мл

Sterilisetur!

DS. Для инъекций

Rp.: Natrii chloridi 8,0

Calcii chloridi 0,2

Kalii chloridi 0,2

Magnesii sulfatis 0,05

Natrii hydrocarbonatis 0,8

Natrii phosphatis 0,138

Aquae pro injectionibus āā 1000 мл

Sterilisetur!

DS. Для внутривенного введения

Тема XII. Пилюли

Учащиеся овладевают довольно сложной техникой приготовления пилюль, расчетом необходимого количества вспомогательных веществ, доз, устройствами, применяемыми при приготовлении пилюль, пилюльной машинкой и счетным треугольником.

Особое внимание уделяют стадиям подготовки и смешения лекарственных препаратов, получения пилюльной массы, формирования и разделения пилюльного стержня, выкатывания и отделки пилюль.

Специально разбирают следующие частные случаи приготовления пилюль: пилюли с восстановленным железом и мышьяковистым ангидридом, пилюли, содержащие йод, пилюли с кальция глицерофосфатом, пилюли с алкалоидами, пилюли с окислителями, пилюли с эфирными маслами и различными маслянистыми жидкостями, руководствуясь при работе материалами главы 3 части второй. Перед началом работы учащиеся внимательно знакомятся с содержанием общей статьи ГФХ «Пилюли».

В качестве примеров приготовления пилюль рекомендуются следующие типовые прописи:

Rp.: Acidi arsenicosi anhydrici 0,03

Bromcamphorae 3,0

Calcii glycerophosphatis 9,0

M. f. pil. albae N. 60

DS. По 1 пилюле 3 раза в день

Rp.: Chlorali hydrati 3,0

Extr. et pulv. rad. Glycyrrhizae

q. s. ut f. pil. N. 30

DS. По 1 пилюле перед сном

Rp.: Strychnini nitratis 0,06

Calcii glycerophosphatis 6,0

Extr. et pulv. Taraxaci. q. s. ut f. pilulae N. 60

S. По 1 пилюле 2 раза в день

Rp.: Iodi 0,02

Kalii iodidi 0,2

Massae pilularum q. s. ut f. pilulae N. 40

S. По 1 пилюле 3 раза в день

Rp.: Extr. Belladonnae

Extr. Opii āā 0,02

Extr. Rhei 4,0

M. ut f. pilulae N. 30

S. По 1 пилюле на ночь

Rp.: Ac. arsenicosi 0,1

Calcii lactatis 30,0

Extr. Glycyrrhizae q. s. ut f. pilulae N. 100

S. По 1 пилюле 1 раз в день

Rp.: Hydrargyri diiodidi 0,3

Bentoniti 6,0

Ung. Glycerini q. s. ut f. pilulae N. 100

S. По 1 пилюле 3 раза в день

Rp.: Codeini phosphatis 0,5

Camphorae monobromatae 4,0

Extr. Valerianae 2,0

Pulv. Liquiritiae q. s. ut f. pilulae N. 50

S. По 1 пилюле 3 раза в день

Rp.: Kreosoti 2,0

Extr. Thermopsidis 0,6

Extr. et pulv. Liquiritiae q. s. ut f. pilulae N. 50

S. По 1 пилюле 3 раза в день

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие ко второму изданию	3
Предисловие к первому изданию	4

ЧАСТЬ ПЕРВАЯ. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ

Глава I. Введение в курс технологии лекарств	6
Краткая историческая справка	7
Глава II. Биофармация и ее влияние на развитие теории и практики производства лекарств	11
Глава III. Вспомогательные вещества. Лекарственные формы и основные технологические операции при изготовлении лекарств	24
Лекарственные формы	37
Основные технологические операции	46
Глава IV. Взвешивание и отмеривание в аптечной практике	63
Взвешивание	63
Отмеривание	71
Глава V. Аптечная тара (материалы тары и укупорки)	75
Материалы, применяемые для изготовления аптечной тары	77
Глава VI. Основные руководства и нормы по приготовлению лекарств. Аптека и ее функции	86
Нормы состава лекарств	87
Руководства по приготовлению лекарств	91
Аптека и ее функции	95
Глава VII. Современное состояние и перспективы развития теории и практики производства лекарств	99
Общие сведения о фармакокинетике	107
Понятие о клинической фармации	110
Понятие о клинической фармакокинетике	112

ЧАСТЬ ВТОРАЯ. ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВ
АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ

Глава VIII. Порошки (pulveres)	115
Общая технология порошков	116
Частная технология порошков	129
Глава IX. Сборы (species)	139
Глава X. Растворы (solutiones)	143
Истинные растворы	147
Способы приготовления растворов	159
Приготовление растворов из концентратов	167
Особые случаи растворения	169
Неводные растворы	175
Растворы высокомолекулярных соединений	179
Коллоидные растворы	186
Глава XI. Суспензии (suspensiones)	192
Свойства суспензий	193
Стабилизация суспензий	195
Методы приготовления суспензий	195

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Ажгихин И. С. Технология лекарств.—М.: Медицина, 1975.—511 с.
 Ажгихин И. С. Руководство к практическим занятиям по технологии лекарств.—М.: Медицина, 1977.—384 с.
 Ажгихин И. С., Гандель В. Г. Методическая разработка лабораторных занятий по основам биофармации.—Пермь, 1975.—101 с.
 Гандель В. Г., Ажгихин И. С., Печенников В. М. Избранные очерки современной теории и практики производства лекарств.—Пермь, 1975.—284 с.
 Муравьев И. А. Технология лекарств.—М.: Медицина, 1971. 752 с.
 Пишаненко Г. П., Чаговец Р. К., Перцев И. М. Практикум заочної технології ліків в Київ, 1972.—с.
 Пономарев В. Д. Экстрагирование лекарственного сырья.—М.: Медицина, 1976.—204 с.
 Розенцвейг П. Э. Технология лекарственных форм.—М.: Медицина, 1956.—348 с.
 Розенцвейг П. Э., Сандер Ю. К. Технология лекарств и галеновых препаратов.—Л.: Медицина, 1967.—772 с.
 Чирков А. И. Организация и механизация работ в аптеках лечебных учреждений.—Л.: Медицина, 1972.—303 с.
 Шубин С. Ф. Учебное руководство по технологии лекарственных форм.—М.: Медицина, 1948.—с.
 Krowczynki L. Zarys technologii postaci loku. Warszawa, 1966—534 с.
 Lachman L., Liberman H. A. (Eds.) The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Philadelphia, 1970.—937 с.
 Levy G. Clinical Pharmacokinetics.—New York, 1974.—180 с.
 Voight R. Lehrbuch der pharmaceutischen Technologie. Berlin, 1973.—784 с.
 Wagner J. G. Biopharmaceutics and relevant pharmacokinetics. Philadelphia, 1971.—784 с.

Глава XII. Эмульсии (emulsa)	202
Из теории эмульсий	203
Технология эмульсий	208
Глава XIII. Настои и отвары. Слиз	214
Настои и отвары (infusia et decocta)	214
Способы экстрагирования растительных материалов при получении настоев и отваров	217
Получение настоев и отваров разведением концентрированных извлечений	220
Приготовление сложных лекарств, содержащих настои и отвары	222
Слиз (mucilagines)	224
Глава XIV. Мази. Пасты	226
Мази (unguenta)	226
Общая технология мазей	238
Частная технология мазей	240
Оформление и отпуск мазей	248
Пасты (pastae)	249
Глава XV. Линименты (linimenta)	252
Глава XVI. Пилулы (pilulae)	256
Общая технология пилуль	260
Современные способы получения пилуль	260
Частная технология пилуль	267
Глава XVII. Суппозитории (suppositoria)	273
Технология суппозиторий	281
Ректальные капсулы	286
Отпуск и хранение суппозиторий	287
Глава XVIII. Инъекционные растворы	287
Отсутствие механических примесей	291
Стерильность	293
Стабильность	299
Апирогенность	301
Изотоничность	301
Технология инъекционных растворов	303
Упаковка и отпуск инъекционных растворов	307
Глава XIX. Глазные лекарственные формы	308
Глазные капли	309
Глазные мази	312
Глазные примочки и промывания	314
Отпуск и оформление глазных лекарственных форм	314
Глава XX. Несовместимые и затруднительные сочетания в прописях лекарств	315
Физические несовместимости	315
Химические несовместимости	320
Затруднительные случаи приготовления лекарств	323

ЧАСТЬ ТРЕТЬЯ. ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВ ЗАВОДСКОГО ПРОИЗВОДСТВА

Глава XXI. Таблетки. Драже. Гранулы	325
Таблетки (tabulettae)	325
Прессованные таблетки	325

Вспомогательные вещества	326
Грануляция	329
Прессование	333
Покрывание таблеток оболочками	335
Основные требования к таблеткам	340
Тритурационные таблетки	342
Упаковка и хранение таблеток	342
Драже (dragee)	343
Гранулы (granula)	344
Глава XXII. Лекарства в желатиновых капсулах	345
Характеристика желатиновых капсул	346
Методы получения желатиновых капсул	348
Наполнение капсул лекарственными веществами	348
Основные требования к желатиновым капсулам с лекарственными веществами	349
Упаковка и хранение капсул	350
Глава XXIII. Микрокапсулирование	350
Физические методы	351
Физико-химические методы	351
Химические методы	352
Применение микрокапсул	353
Глава XXIV. Ректальные лекарства	353
Суппозитории	353
Ректальные баллоны	355
Ректальные капсулы	356
Ректальные мази	357
Ректальные тампоны	358
Клизмы	359
Глава XXV. Лекарства в ампулах	360
Технология лекарств в ампулах	362
Глава XXVI. Аэрозольные лекарства	372
Устройство и работа аэрозольных упаковок	373
Применение аэрозольных лекарств	374
Глава XXVII. Лекарственные формы продленного действия	374
Инъекционные лекарства	375
Лекарственные формы для перорального применения	376
Препараты повторного действия	377
Препараты поддерживающего действия	378
Пролонгирование химическими способами	380
Глава XXVIII. Растворы заводского изготовления	382
Водные растворы	382
Неводные растворы	386
Глава XXIX. Органопрепараты (medicamentia organotherapeutica)	387
Технология органопрепаратов	388
Высушенные железы и ткани	389
Экстракционные препараты	389
Максимально очищенные органопрепараты	390
Глава XXX. Фитопрепараты	393
Препараты из свежих растений	394
Соки свежих растений	394

Извлечения из свежих растений	395
Препараты из высушенного растительного сырья	397
Настойки (tincturae)	398
Технология настоек	401
Экстракты (extracta)	402
Жидкие экстракты	403
Густые экстракты	405
Сухие экстракты	
Экстракты для получения настоев и отваров (экстракты-концентраты)	406
Стандартизация и хранение экстрактов	406
Масляные экстракты (медицинские масла)	407
Максимально очищенные фитопрепараты	408
Номенклатура отдельных препаратов	410
Препараты биогенных стимуляторов	411
Глава XXXI. Сиропы (sirupi)	412
Вкусовые сиропы	413
Лекарственные сиропы	413
Глава XXXII. Пластыри (emplastra)	414
Глава XXXIII. Ветеринарные лекарства (основные вопросы теории и практики)	415
Перечень тем и рецептов, предусмотренных программой для проведения практических занятий по курсу аптечной технологии лекарств	418
Тема I. Операции дозирования в аптечной практике	418
Тема II. Основные нормативные документы	419
Тема III. Порошки	420
Тема IV. Сборы	423
Тема V. Растворы	424
Тема VI. Суспензии и эмульсии	427
Тема VII. Настои, отвары, слизи	428
Тема VIII. Мази и линименты	429
Тема IX. Суппозитории	431
Тема X. Глазные лекарственные формы	432
Тема XI. Инъекции	433
Тема XII. Пилулы	434
Список литературы	436

ИБ № 2329

Ажгихин Илья Степанович ТЕХНОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВ

Редактор В. Г. Гандель
Художественный редактор О. С. Шанецкий
Переплет художника И. А. Бранделис
Технический редактор З. А. Савельева
Корректор Л. В. Кудряшова

Сдано в набор 26.09.79. Подписано к печати 4.12.79. Т-17704. Формат бумаги 60×90^{1/16}.
Бумага типографская № 1. Гарн. обычный. Печать высокая. Усл. печ. л. 27,5. Уч.-изд.
л. 28,97. Тираж 40 000 экз. Заказ 1834. Цена 95 к.

Ордена Трудового Красного Знамени издательство «Медицина», Москва, Петров-
ригский пер., 6/8

Московская типография № 11 Союзполиграфпрома при Государственном комитете
СССР по делам издательств, полиграфии и книжной торговли. 113105, Москва, На-
гатинская, 1